DIE VERTEILUNG UND ENTWICKLUNG DES PROTEINGEHALTES, DER SAUREN LYSOSOMALEN ENZYME UND DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE IM MENSCHLICHEN, FETALEN DARM

Johann Schneider

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus dem Haunerschen Kinderspital der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Die Verteilung und Entwicklung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase im menschlichen, fetalen Darm

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johann Schneider

aus
München

Jahr
1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.3.79

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Dr. M. Lentze danke ich herzlichst für die Vergabe des Themas meiner Doktorarbeit, seine ständige Betreuung und bereitwillige Unterstützung, sowie für die Herstellung der histologischen Präparate.

Für die Bereitstellung der elektronischen Rechner zur statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. W. Sippell vom Haunerschen Kinderspital der Universität München und Herrn Prof. Dr. D. Hepp, Leiter der Klinisch-experimentellen Abteilung der Forschungsgruppe Diabetes am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing.

Ergebensten Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. K. Richter, Direktor der II. Frauenklinik der Universität München, und seinen Ärzten für die bei meiner Arbeit verwendeten menschlichen Feten, die von spontanen Aborten und legalen Schwangerschaftsunterbrechungen stammten.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0039

gewidmet

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Methoden und Material	5
3.	Statistische Auswertung	11
4.	Ergebnisse	12
4.1.	Verhältnis der Enzymaktivitäten der Muscularis zum Gewebekomplex Mucosa und Muscularis	12
4.2.	Präparation der Lysosomen	18
4.3.	Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Mucosa, Muscularis, Serosa bzw. Adventitia in den einzelnen Darmabschnitten	19
4.3.1.	Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Mucosa entlang des fetalen Darmes	20
4.3.2.	Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Muscularis	25
4.3.3.	Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Serosa bzw. Adventitia	29
4.4.	Entwicklung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase in der Fetalzeit	32
5.	Diskussion	44
5.1.	Präparation der Lysosomen	44
5.2.	Enzymaktivitäten in der Muscularis	44
5.3.	Verteilung der Enzyme und des Proteingehaltes entlang des Darmes	46
5.3.1.	Entwicklung der Mucosa und der Lysosomen	46
5.3.2.	Verteilung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase entlang des Darmes in der Mucosa	48
5.3.3.	Entwicklung der Muscularis und ihrer Enzymaktivitäten	52
5.3.4.	Entwicklung der Serosa und der Adventitia	53

5.4. Entwicklung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase in der Mucosa 54

6. Anhang I: Proteingehalt und Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5a-c 60

II: Signifikanzen bei der Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten

a: in der Mucosa 68

b: in der Muscularis, Serosa und Adventitia 69

7. Zusammenfassung 70

8. Literaturverzeichnis 74

9. Lebenslauf 84

1. Einleitung

Die Entwicklung des menschlichen Gastrointestinaltraktes mit seinen komplexen Funktionen war das Ziel gründlicher und detaillierter Studien in den letzten Jahrzehnten. Schon 1900 untersuchte BERRY (8) die morphologische Entwicklung der Dünndarmzotten während der Fetalzeit und konnte zeigen, dass der menschliche Fetus im Alter von etwa 2 Wochen noch keine Zotten aufweist. Diese erscheinen erst im gesamten Dünndarm im Alter von 12 Wochen. 1905 beschrieb Johannes Ernst SCHMIDT (64) erstmals die "Mekoniumkörperchen" im menschlichen fetalen Darm. Im Dünndarm treten diese im Gestationsalter von 14 Wochen auf, während sie im Colon bei einem Feten von 6 Monaten zu sehen sind

Erst 1964 wies BIERRING et al. (11) in einer elektronenmikroskopischen Studie die "Mekoniumkörperchen" nach. Er konnte zeigen, dass diese osmophilen Körperchen lysosomalen Strukturen oder Lysosomen zuzuordnen sind, da sie phagozytiertes und pinozytiertes Material enthalten. Dies wurde von NOVIKOFF (52) und FARQUHAR und PALADE (22) als charakteristisches Merkmal beschrieben.

Die erste Untersuchung über die chemische Struktur der "Mekoniumkörperchen" oder Lysosomen stammt von ANDERSEN et al. (3). Die Autoren konnten in einer histochemischen Studie zeigen, dass die als Lysosomen zu bezeichnenden zytoplasmatischen Einschlußkörperchen hauptsächlich Saure Phosphatase, unspezifische Carboxylasen und Aminopeptidasen enthalten. Die Entwicklung anderer Enzymsysteme im menschlichen Dünndarm - Disaccharidasen und Peptidasen - wird ausführlich in einer Übersichtsarbeit von GRAND et al. (26) dargestellt.

Lysosomale Enzyme und die Alkalische Phosphatase im Gastrointestinaltrakt sind im Hinblick auf ihre Entwicklung ausgiebig bei Tieren untersucht worden (17, 18,31,32,37 u.32,33,49,54). Dagegen sind nur wenige Berichte in der Literatur vorhanden, die die Entwicklung lysosomaler Enzyme und der Alkalischen Phosphatase in der Schwangerschaft im Gastrointestinaltrakt des menschlichen Feten darstellen (21,34,35 u. 15,28,47). Ausführliche Studien über die Entwicklung lysosomaler Enzyme der menschlichen Fetalzeit wurden von Irena ANTONOWICZ und R.GRAND 1974 bzw. 1976 veröffentlicht (4,26). Dr. ANTONOWICZ konnte darstellen, wie sich die lysosomalen Enzyme entlang des Dünndarms verteilen. Ebenso wurden die Enzymaktivitäten in Abhängigkeit der Schwangerschaft und ihrer zeitlichen Entwicklung bestimmt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung saurer lysosomaler Enzyme und der Alkalischen Phosphatase im gesamten Darmtrakt in der fetalen Periode des Menschen untersucht. Im einzelnen wurden der Proteingehalt und die Aktivitäten der Enzyme α-Glucosidase (E.C. 3.2.1.20), ß-Glucosidase (E.C. 3.2.1.21), α-Galactosidase (E.C. 3.2.1.22), ß-Galactosidase (E.C. 3.2.1.23), N-Acetyl-ß-Glucosaminidase (E.C. 3.2.1.30) und Sauren Phosphatase (E.C. 3.1.3.2) und der Alkalischen Phosphatase (E.C. 3.1.3.1) in der Mucosa, Muscularis und Adventitia bzw. Serosa des Gastrointestinaltraktes von 23 menschlichen Feten gemessen:

1. Entlang der anatomischen Strukturen - Oesophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Rectum.
2. Die Gewebe innerhalb eines anatomisch definierten Darmanteils nach ihrer feingeweblichen Struktur - Mucosa, Muscularis und Serosa bzw. Adventitia.

3. Die Verteilung der Enzymaktivitäten in der Muscularis im Vergleich zur Mucosa.

2. Methoden und Material

Die lysosomalen Enzyme α- und ß-Glucosidase, α- und ß-Galactosidase, N-Acetyl-ß-Glucosaminidase und die Saure Phosphatase wurden mit einer Standardfluoreszenzmethode gemessen (Zeiss Fluoreszenzspektralphotometer PQ II/M_4Q III), wobei 4-Methylumbelliferon gekoppelt mit dem entsprechenden Monosacchariden bzw. Phosphat als Substrat diente (Exzitationsmaximum 365 nm, Emissionsmaximum 448 nm). Die Fluoreszenz von hydrolisiertem 4-Methylumbelliferon liess sich gegenüber einer Standardverdünnung von bekannter 4-Methylumbelliferon-Konzentration als jeweilige Enzymaktivität errechnen. Die Enzymeinheit entspricht der Anzahl der hydrolisierten 4-Methylumbelliferon-Moleküle in nmoles/min/mg Protein.

100 µl Homogenisat wurden bei 37°C mit 200 µl Substrat inkubiert, danach mit Natriumcarbonatpuffer (1 mM, pH = 10,7) gestoppt und bis zur Bestimmung bei +4°C gekühlt. Eine Übersicht über die verwendeten Substanzen gibt die Tab.1.

Die Alkalische Phosphatase als Markerenzym für die Bürstenmembran wurde ebenfalls mit der Fluoreszenzmethode gemessen. Das pH-Optimum für die Alkalische Phosphatase lag bei pH = 9,2, wie die Abb.1 zeigt.

Der Rinderalbuminzusatz bei der N-Acetyl-ß-Glucosaminidasebestimmung stabilisiert das Enzym (9) (62). Die Proteinbestimmung erfolgte nach der Methode von LOWRY (45). Rinderalbumin (E.Merck, Darmstadt) diente als Standard.

Für die Untersuchung der lysosomalen Hydrolasen wurden 23 menschliche Feten zwischen der 12. und 36. Schwangerschaftswoche verwendet. Für die 16. Schwangerschaftswoche standen 3, für die Schwangerschaftswochen 12, 14, 15,20 u. 21 je 2 Feten und für die Schwangerschaftswochen 13,17,19,22,23,24,26,27 u. 36 je 1 Fet zur Verfügung.

Das Alter der Feten ergab sich sowohl aus den Angaben der Mutter, als auch aus der Scheitelsteisslänge (25). Alle Feten stammten von spontanen Aborten oder legalen Schwangerschaftsunterbrechungen. Bis zur Präparation der einzelnen Darmabschnitte waren die Feten in der Regel bei -20° tiefgefroren, jedoch nicht länger als 4 Wochen. 4 Feten wurden gleich nach der Interruption präpariert. Das Alter der Feten machte eine unterschiedliche Präparation notwendig: bei den Feten der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche wurden Oesophagus, Magen und Duodenum bis zur Papilla duodeni major als Vorderdarm bezeichnet, das übrige Duodenum, Jejunum, Ileum und die beiden proximalen Drittel des Colon transversum als Mitteldarm und das distale Drittel des Colon transversum bis einschliesslich Rectum als Enddarm definiert (38). Mit Ausnahme eines Feten der 18. Schwangerschaftswoche, der, wie vorher beschrieben, präpariert wurde, konnten bei den übrigen Feten die einzelnen Darmabschnitte wie Oesophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Rectum aufgrund der anatomischen Differenzierung präparatorisch unterschieden werden. Bei einem Feten der 14. Schwangerschaftswoche gelang die gleiche anatomische Unterteilung.

Auf einer eisgekühlten Glasplatte wurden Serosa bzw. Adventitia vom übrigen Darm sorgfältig entfernt und entsprechend der oben erwähnten Einteilung der Darmabschnitte in der frühen (13. u. 14. Schwangerschafts-

woche) und späten (17.,21.,23.,24. u. 27. Schwangerschaftswoche) Periode der Schwangerschaft die lysosomalen Hydrolasen und die Alkalische Phosphatase bestimmt, wobei jeweils Gewebe aus dem mittleren Bereich der entsprechenden Darmabschnitte Verwendung fand.

Nach dem Ausstreichen des Mekoniums mit einem eisgekühlten Objektträger unter vorsichtigem Druck wurden die Darmabschnitte mit einer Nadel längsgeschlitzt und in einer eiskalten, physiologischen Kochsalzlösung (10 ml) 30-40 sec lang gewaschen. Die in ca. 2 X 2 mm grossen Stücke zerschnittenen Darmabschnitte der Feten der 12. bis 18. Schwangerschaftswoche wurden in ein mit Aqua destillata gefülltes Zentrifugenröhrchen gegeben. Das jeweilige Frischgewicht ergab sich aus der Gewichtsdifferenz der Röhrchen vor und nach Zugabe des Gewebes. Bei der Gruppe der 14 bis 36 Wochen alten Feten liessen sich die Epithelzellen und die Lamina propria von der Tunica muscularis mit einem eigekühlten Objektträger abkratzen. Das Gewicht der Mucosa - nach einzelnen Darmabschnitten gepoolt - wurde, wie oben beschrieben, bestimmt. Die nach der Präparation der Mucosa und der Serosa bzw. Adventitia übriggebliebene Muscularis wurde sorgfältig mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gereinigt und zur Enzymbestimmung bei den Feten der 13. und 14. bzw. 17., 21., 23., 24. u. 27. Schwangerschaftswoche herangezogen. Zur histologischen Kontrolle der Tunica muscularis bzw. der Darmabschnitte selbst wurden bei zwei zusätzlichen Feten der 17. und 20. Schwangerschaftswoche die entsprechenden Gewebestücke auf einem Stück Nylonnetz ausgebreitet und in Bouins-Lösung fixiert. Nach Dehydratation in Lösungen mit steigendem Alkoholgehalt wurden die Gewebsstücke in Paraffin eingebettet, in 6 µm dicke Schnitte geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt. Wegen der

Kleinheit der anatomischen Verhältnisse konnten der Proteingehalt und die Enzymaktivitäten des Gewebekomplexes Mucosa und Muscularis des Vorderdarmes bei 2 Feten der 12., ebenso eines Feten der 15. und 16. Schwangerschaftswoche nicht bestimmt werden. Auch auf den Proteingehalt und die Enzymaktivitäten der Mucosa im Rectum der Feten der Schwangerschaftswochen 20, 26 und 36 musste verzichtet werden. Am Oesophagus gelang die Präparation in Mucosa, Adventitia und Muscularis nur bei 3 Feten der 17., 22. und 27. Schwangerschaftswoche. Einige Enzymaktivitäten konnten bei insgesamt 5 der 23 Feten nicht bestimmt werden, wie Tab.2 zeigt.

Da bei je einem Feten der 12., 15. und 18. und bei 2 Feten der 16. Schwangerschaftswoche nicht das Frischgewicht festgestellt wurde, und somit nur die relative Proteinkonzentration bestimmt werden konnte, muss in diesen Fällen auf eine Angabe des absoluten Proteingehaltes verzichtet werden.

Zusammenfassend ist festzustellen:

Die Mucosa konnte direkt gewonnen werden bei den Feten der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche, während bei den Feten der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche die Mucosa von der Muscularis nicht zu trennen war (mit Ausnahme des Feten der 18. Schwangerschaftswoche). Hier wurden die Enzymaktivitäten der Mucosa aus dem Komplex Mucosa und Muscularis bestimmt.

Tab.2: verworfene Werte
(n=Anzahl, SSW=Schwangerschaftswoche)

n	SSW	Darmabschnitte	Gewebe	Enzyme
1	12	Enddarm	Mucosa+Muscularis	alle ausser der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase
1	16	Mittel-u. Enddarm	Mucosa+Muscularis	alle ausser der Sauren Phosphatase
1	21	Magen bis Rectum	Muscularis, Serosa, Mucosa	ß-Glucosidase

Tab. 1: Enzymbestimmung (.) = Literaturangabe

Enzym	Substrat	Inkubationspuffer Art	Molarität	pH	Inkubationszeit(min)
N-Acetyl-ß-Glucosaminidase (39)	1,5 mM 4-Methylumbelliferyl-N-Acetyl-ß-D-glucosaminide, nicht unbedingt ohne Wasser, Sigma, St.Louis USA	Zitronensäure/Kaliumdihydrogenphosphat+ 100mg Rinderalbumin/100ml ($C_6O_7H_8$/ KH_2PO_4)	0,1	4,5	30
α-D-Glucosidase (58)	2,2 mM 4-Methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside, pure A.R., Koch-Light,Colnbrook Buchs England	Essigsäure/Natriumacetat ($C_2O_2H_4$/ C_2OH_3Na)	0,2	4,0	60
ß-D-Glucosidase (30, 58, 60)	1,0 mM 4-Methylumbelliferyl-ß-D-glucopyranoside p.A., Serva,Heidelgerg Germany	"	0,2	4,0	60
α-D-Galactosidase (69)	5,0 mM 4-Methylumbelliferyl-α-D-galactoside, 0,5 H_2O/ mmole when assayed, Sigma, St.Louis USA	"	0,1	4,8	60
ß-D-Galactosidase (30, 58)	1,2 mM 4-Methylumbelliferyl-ß-D-galactopyranoside p.A. Serva,Heidelberg Germany	"	0,1	4,3	60
Saure phosphatase (56)	1,0 mM 4-Methylumbelliferylphosphat, reinst, Serva,Heidelberg Germany	"	0,1	5,0	30
Alkalische Phosphatase (48)	1,0 mM 4-Methylumbelliferylphosphat, reinst, Serva,Heidelberg Germany	Borsäure/ Natriumborat (H_3BO_3/ $Na_2B_4O_7$) +10 mM $MgCl_2$	0,1	9,2	30

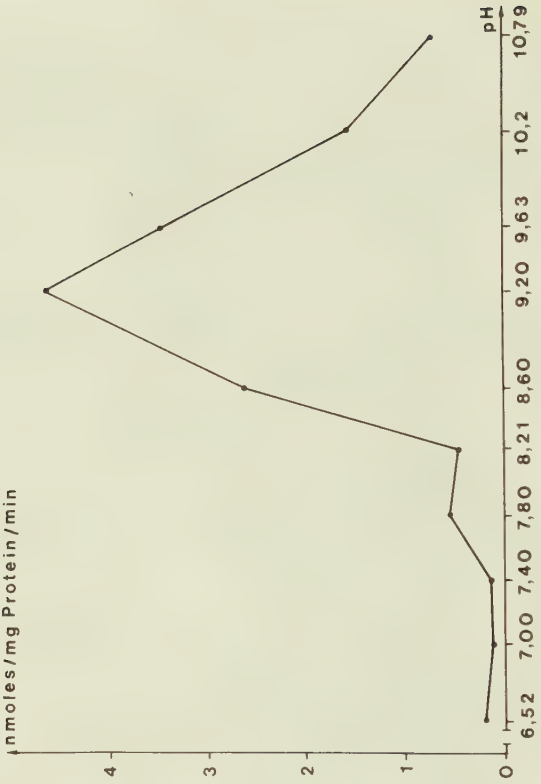


Abb.1: pH-Optimum der Alkalischen Phosphatase

1	21	Ileum	Mucosa	Saure Phosphatase
1	24	Ileum	Muscularis	Alk.Phosphatase

3. Statistische Auswertung

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Darmabschnitten hinsichtlich ihres Proteingehaltes und ihrer Enzymaktivitäten in der Mucosa, Muscularis und Serosa bzw. Adventitia erfolgte bei normalverteilten Kollektiven mit dem t-Test nach Student für unabhängige Stichproben. Bei nicht normalverteilten Kollektiven wurde der Test nach Mann-White für parameterfreie Stichproben angewandt (61). Dem t-Test ging die zweiseitige F-Prüfung der Varianz auf dem 10%-Niveau voraus (61). Die Methode nach David (61) auf der 10%-Schranke diente als Test zur Feststellung der Normalverteilung.

Die Berechnung der linearen Regression bei unpaarverteilten Kollektiven und die zweiseitige Testung gegen Null wurden durchgeführt, um die Entwicklung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten der Mucosa in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer darzustellen. Bei einer knappen Differenz zur Signifikanzschwell von 10% erfuhr der Korrelationskoeffizient r eine Umrechnung, da dieser bei kleinen Stichproben den Parameter der Korrelation unterschätzt. In diesen Fällen folgte eine nochmalige zweiseitige Signifikanzprüfung (61).

Bei den nichtnormal verteilten Kollektiven (im ganzen 13) wurden diejenigen Werte bei der zusätzlichen, erneuten Berechnung der Regressionsgeraden weggelassen, die die Toleranzgrenzen für die Normalverteilung und damit den Vertrauensbereich des Korrelationskoeffizienten mit einer Wahrscheinlichkeit von S = 95% und einem Anteil

an der Grundgesamtheit von 90% überschritten. Dies geschah beim Proteingehalt des Magens der 19. Schwangerschaftswoche, bei der β-Glucosidase des Colons der 17. Schwangerschaftswoche, den β-Galactosidasen des Duodenums der 17. Schwangerschaftswoche und des Jejunums der 14. Schwangerschaftswoche und der Sauren Phosphatase des Jejunums der 14. Schwangerschaftswoche.

4. Ergebnisse

4.1. Verhältnisse der Enzymaktivitäten der Muscularis zum Gewebskomplex Mucosa und Muscularis

Bei den Feten der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche war es aus präparatorischen Gründen nicht möglich, die lysosomalen Enzyme und die Alkalische Phosphatase der Mucosa allein zu bestimmen. Hier wurden die Enzyme aus dem Gesamthomogenisat - Mucosa und Muscularis - gemessen. Da möglicherweise ein grösserer Anteil der Enzymaktivität der Tunica muscularis zuzuschreiben ist, wurde durch die getrennte Bestimmung der Enzyme von Mucosa und Muscularis und der Muscularis bei den Feten der Schwangerschaftswochen 13 und 14 versucht, einen Rückschluss der Enzymverteilung zwischen Mucosa und Muscularis in den frühen und späten Schwangerschaftswochen zu gewinnen. Die Enzymaktivitäten der Muscularis der Feten der 13. und 14. Schwangerschaftswoche wurden summiert und anschliessend der prozentuale Anteil der Muscularis zum Komplex Mucosa und Muscularis errechnet. Der statistische Mittelwert dieser Berechnungen wurde bei den Feten, bei denen nur das Gesamthomogenisat gemessen worden war, subtrahiert, und dieser Wert als Enzymaktivität der Mucosa den statistischen Berechnungen zugrunde gelegt. Der Fehler, der sich aus der Mittelwertberechnung ergibt, ist kleiner als der, der sich in den Enzymbestimmungen der Ge-

samthomogenisate verbirgt. Hohe Enzymaktivitäten aus dem Gesamthomogenisat können sowohl die Form einer Entwicklungskurve als auch die statistische Berechnung wesentlich beeinflussen. Eine Übersicht der prozentualen Enzymanteile der verschiedenen Darmanteile zeigt Tab.3.

Bei den Feten der 17., 21., 23., 24. und 27. Schwangerschaftswoche erfolgte die Berechnung des prozentualen Verhältnisses der Enzymaktivität in einem direkten Vergleich der entsprechenden Enzymaktivität der Mucosa und Muscularis.

Tab.3: Prozentuales Verhältnis der Enzymaktivitäten von Mucosa zu Muscularis, errechnet aus je einem Wert der 13. u. 14. Schwangerschaftswoche in %

Darmabschnitt	Vorderdarm		Mitteldarm		Enddarm	
Gewebe	Mucosa	Muscularis	Mucosa	Muscularis	Mucosa	Muscularis
N-Acetyl-ß-Glucosaminidase	78,9	21,1	59,7	40,3	58,5	41,5
α-Glucosidase	70,5	29,5	64,3	35,7	64,6	35,4
ß-Glucosidase	88,3	11,7	71,1	28,9	86,3	13,7
α-Galactosidase	87,2	12,8	78,9	21,1	82,1	17,9
ß-Galactosidase	78,5	21,5	75,6	24,4	66,1	33,9
Saure Phosphat.	86,7	13,3	89,4	10,6	81,1	18,9
Alk.Phosphat.	57,2	42,8	60,6	39,4	61,2	38,8

Die Aktivität lysosomaler Enzyme sowie der Alkalischen Phosphatase in der Muscularis hat einen Anteil von 11-48% an der Gesamtaktivität und bildet somit einen beträchtlichen Teil der Aktivität bei Feten, von denen nur das Gesamthomogenisat gemessen werden konnte.

Beispiele für die Präparation der Tunica muscularis zeigen Abb.4a bis d. Es ist hier der Magen und das Jejunum

eines Feten der 20. Schwangerschaftswoche, wie in den Methoden beschrieben und präpariert, dargestellt. Abb.4a zeigt eine normale Magenschleimhaut mit Drüsenausführungsgängen und Deck- und Parietalzellen. Die Abb.4b dagegen lässt kein Drüsenepithel mehr erkennen. Ähnliches gilt für Abb.4c in der die typische Struktur des Jejunums mit den Zotten, der Lamina propria und dem Oberflächenepithel erkennbar ist. In Abb.4d dagegen ist nur noch die Muscularis, jedoch keine Zotten oder Oberflächenepithel zu erkennen.

Da zur Zeit noch nicht bekannt ist, wie sich die lysosomalen Enzymaktivitäten der Muscularis im Verlauf der Fetogenese entwickeln, wurden die Enzymaktivitäten der Muscularis im Längsschnitt der Schwangerschaft daraufhin untersucht, ob sie einen konstanten Anteil des Gewebekomplexes Mucosa + Muscularis darstellen.

Dazu erfolgte für die prozentualen Einzelwerte der Enzymaktivität der Muscularis aller Feten die Prüfung auf lineare Regression. Es zeichnete sich hierbei keine signifkante Korrelation bei allen Enzymen hinsichtlich des Anteils am Komplex Mucosa und Muscularis ab (Abb.2).

Dieselbe Situation fand sich für die Entwicklung des Proteingehaltes der Muscularis zum Komplex Mucosa + Muscularis (Abb.2).

Abb.2 und 3 stellen die errechneten Regeressionsgeraden und die entsprechenden Korrelationskoeffizienten dar. In Abb.2 sind die Enzymaktivitäten und der Proteingehalt des gesamten Darmes als prozentuale Verhältnisse der Muscularis zur Mucosa + Muscularis dargestellt. Hierbei wurden die Mittelwerte zur Berechnung herangezogen. In Abb.3 wurden die Enzymaktivitäten und der Proteinge-

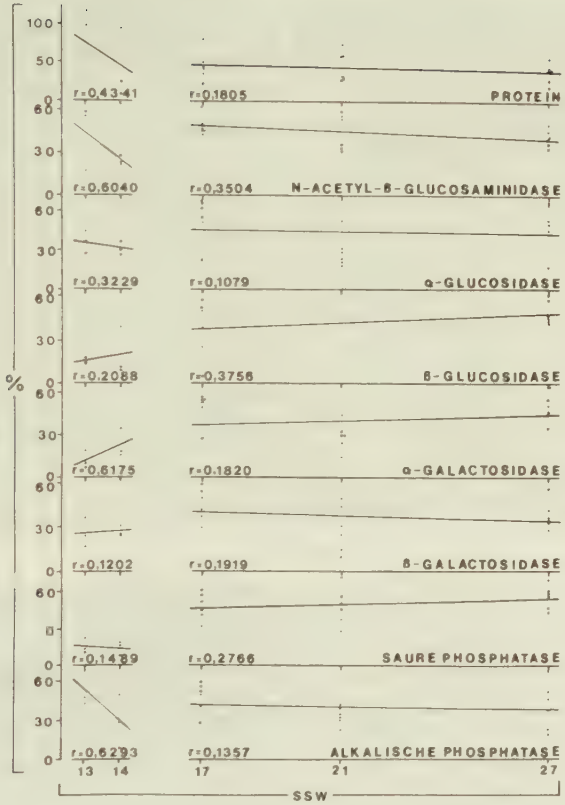


Abb.2: Prozentuales Verhältnis der Muscularis zum Gewebekomplex Mucosa+Muscularis hinsichtlich des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten

- links : summiert aufgetragen die Vorder-, Mittel- und Enddarmprozente
- rechts: summiert aufgetragen die Prozente vom Magen bis zum Rectum

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizeint

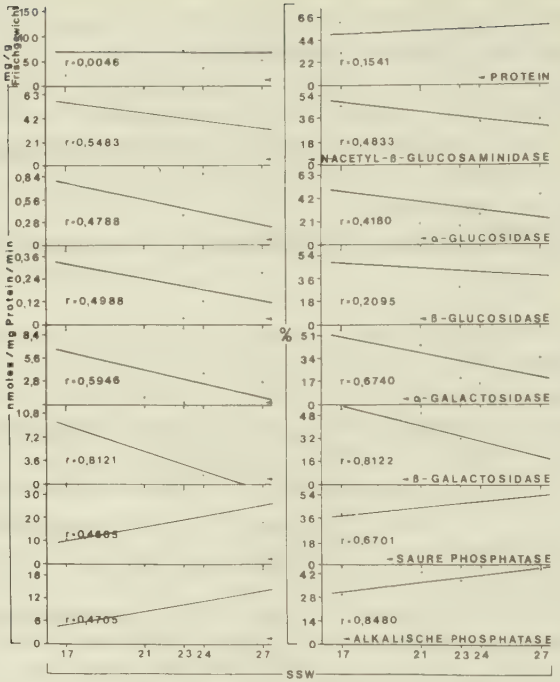
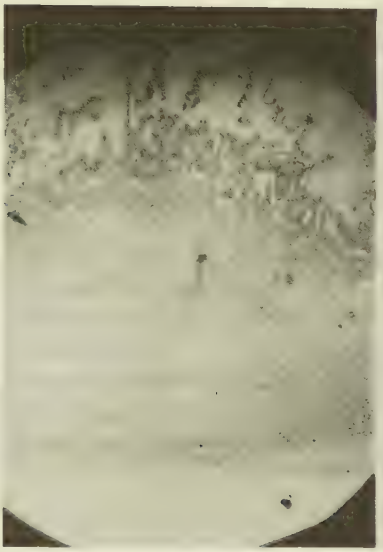


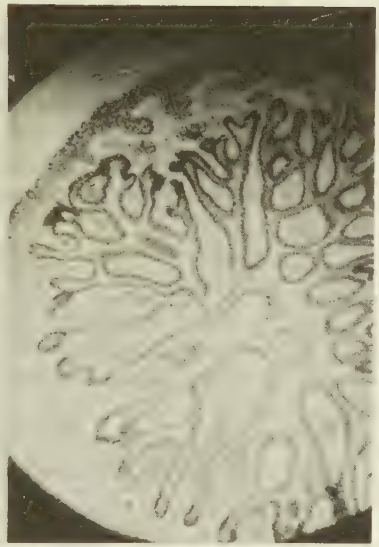
Abb.3: rechts: Prozentuales Verhältnis der Muscularis zum Gewebekomplex Mucosa+Muscularis des Ileums hinsichtlich des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten mit Regressionsgeraden

links : Entwicklung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten der Muscularis des Ileums mit Regressionsgeraden

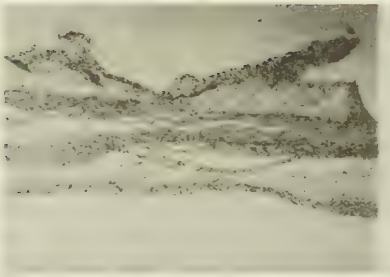
SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient



4a



4c



4b

4d

Abb.4a-d: Beispiele für die Präparation der Tunica muscularis anhand des Magens und des Jejunums eines Feten der 20. Schwangerschaftswoche mit Hilfe der Histologie (Vergrößerung: 7,9 x 3,9)

4a: Magen mit Drüsenausführungsgängen und Deck- und Parietalzellen
4b: Muscularis des Magens ohne Drüsenepithel und Serosa
4c: Jejunum mit Zotten, Lamina propria und Oberflächenepithel
4d: Muscularis des Jejunums nach der Präparation ohne Tunica epithelialis und Serosa

halt der Muscularis des Ileums als prozentuale Aktivität (rechte Seite der Abb.) wie auch als Absolutwerte innmoles/min/mg Protein (linke Seite der Abb.) derselben Prüfung auf lineare Regression unterzogen. Auch hier waren die Korrelationen nicht signifikant über den Schwangerschaftsverlauf verteilt.

Aufgrund dieser Analysen erscheint es gerechtfertigt, bei den Feten der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche, wo aus präparatorischen Gründen nur die Aktivitäten der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase im Gesamthomogenisat gemessen werden konnten, den prozentualen Enzymanteil der Muscularis, wie er in Tab.3 angegeben ist, von den Enzymaktivitäten des Gesamthomogenisats aus Mucosa + Muscularis abzuziehen.

4.2. Präparation der Lysosomen

Die Zentrifugation mit der Ultrazentrifuge (Beckmann Typ L5-50 Class H, Festwinkelrotor 50 Ti) sollte die Gewebebestandteile und Membranen von den sich durch die Ultraschallhomogenisation in Lösung befindenden Enzymen trennen. Dafür wurde eine Drehzahl von 13700 U/min = 17000 X g und eine Drehzeit von 20 min gewählt (63). Auf eine Präparation der Lysosomen im Dichtegradienten (63) wurde verzichtet, da zum einen die Menge des zu untersuchenden Materials zu gering war, zum andern lysosomale Enzyme während der fetalen Entwicklung wirksam sind, bevor Lysosomen ultrastrukturell selbst sichtbar sind (26). So wurde zur Bestimmung der Gesamtaktivität der Überstand verwendet.

Der Nachweis der Restaktivität im Pellet geschah anhand der Ileummucosa (23. Schwangerschaftswoche) nach erneuter Aufschwemmung mit 3 ml Aquabidestillata und einer

Zentrifugation von 580 U/min = 750 X g für 10 min (63), da bei dieser Beschleunigung sicher keine subzellulären Elemente sedimentieren. Deshalb können die Restaktivitäten auf das Gesamthomogenisat bezogen werden. Es ergaben sich, trotz eines Proteingehaltes von 7,4% im Rückstand, folgende Prozentverhältnisse im Vergleich zum Gesamthomogenisat:

N-Acetyl-β-Glucosaminidase	12,3%
α-Glucosidase	10,4%
β-Glucosidase	11,6%
α-Galactosidase	10,7%
β-Galactosidase	14,0%
Alkalische Phosphatase	9,0%
Saure Phosphatase	7,3%

4.3. Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Mucosa, Muscularis, Serosa bzw. Adventitia in den einzelnen Darmabschnitten

Der Proteingehalt und die Aktivitäten der sauren lysosomalen Enzyme sowie der Alkalischen Phosphatase verhalten sich verschieden entlang dem menschlichen, fetalen Darm. In Abb.5a-c sind die Proteinwerte in mg/g Frischgewicht und die Enzymaktivitäten der Mucosa, Muscularis und Serosa bzw. Adventitia in den einzelnen Darmabschnitten aufgetragen. Es wurde die Einteilung O = Oesophagus, Ma = Magen, D = Duodenum, J = Jejunum, I = Ileum, C = Colon, R = Rectum, V = Vorderdarm, M = Mitteldarm und E = Enddarm gewählt. Dargestellt sind die Mittelwerte unabhängig von der Schwangerschaftswoche und die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM). Ausserdem wurde der Proteingehalt und jede Enzymaktivität mit dem entsprechenden Gewebe eines jeden einzelnen Darmabschnittes auf signifikante Unterschiede geprüft.

Diese sind, soweit sie sich ergaben, in den Tabellen des Anhangs IIab mitaufgeführt.

4.3.1. Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Mucosa entlang des fetalen Darmes

Der Proteingehalt des Vorder-, Mittel- und Enddarmes wird als Komplex Mucosa + Muscularis dargestellt. Der Beobachtungszeitraum ist für den Vorderdarm die 13. bis 16. und für den Mittel- und Enddarm die 12. bis 16. Schwangerschaftswoche. Die Enzymaktivitäten haben als Beobachtungszeitraum im Vorderdarm die 13. bis 18. und im Mittel- und Enddarm die 12. bis 18. Schwangerschaftswoche.

Der Proteingehalt des Vorderdarmes (Mucosa + Muscularis) (Abb.5a) liegt immer niedriger als der des Mittel- und Enddarmes. Dasselbe gilt für alle gemessenen Enzymaktivitäten. Bei der N-Acetyl-β-Glucosaminidase ist der Aktivitätsunterschied mit $2p<0,05$ gegenüber dem Mitteldarm erniedrigt, bei der β-Glucosidase mit $2p<0,01$ gegenüber dem Mitteldarm und mit $2p<0,01$ gegenüber dem Enddarm. Die Aktivität der α-Galactosidase im Vorderdarm ist mit $2p<0,02$ gegenüber dem Mitteldarm und mit $2p<0,05$ gegenüber dem Enddarm ebenfalls erniedrigt. Der Mitteldarm hat den höchsten Proteingehalt und die höchste Aktivität aller gemessenen Enzyme (Abb.5a). Diese Enzymverteilung entspricht dem Verlauf, der bei den Feten der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche beobachtet werden konnte (Abb.5b). Hier liegt der Gipfel der Aktivitäten im Jejunum, Ileum und Colon, die als Mitteldarm definiert sind.

Während sich der Beobachtungszeitraum des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten der Mucosa des Magens, Duodenums, Jejunums, Ileums und Colons auf die Schwangerschaftswochen 14 bis 36 bezieht, gilt für den Oesophagus nur die 17. bis 27. und für das Rectum die 14. bis 27. Schwangerschaftswoche. Abb.5b stellt die Entwicklung des Proteingehaltes und der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase in der Gruppe der Feten von der 14. bis zur 36. Schwangerschaftswoche dar (Anzahl n = 13). Der Proteingehalt ist dabei als mg Protein pro g Frischgewicht definiert. Die Enzymaktivitäten sind ausgedrückt in nmoles/min/mg Protein. Die durchgezogene Linie stellt die Mucosa, die punktierte Linie die Muscularis dar.

Abb.5b zeigt, dass der Proteingehalt vom Oesophagus bis zum Rectum ein uneinheitliches Bild bietet. Es entsprechen sich annähernd die Werte des Magens, Jejunums und Colons und die des Duodenums, Ileums und Rectums, während der Oesophagus mit seinem Proteingehalt zwischen diesen beiden Niveaus liegt. Zum Teil konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden: Der Proteingehalt der Magenmucosa befindet sich tendenziös ($2p<0,10$) unter dem der Duodenalmucosa, mit $2p<0,05$ unter dem der Ileummucosa und mit $2p<0,02$ unter dem der Rectummucosa. Mit je $2p<0,05$ ist der Proteingehalt der Ileummucosa höher als der der Jejunum- und Colonmucosa. Es sei auch der tendenziös ($2p<0,10$) erhöhte Proteingehalt der Rectummucosa gegenüber dem des Colons erwähnt.

Beobachtet man die Verteilung der Enzymaktivitäten (Abb.5b) in Abhängigkeit von der Lokalisation im Magen-Darm-Trakt (durchgezogene Linie), so finden sich die höchsten Aktivitäten in der Mucosa des Je-

junums bei der α-Glucosidase, β-Glucosidase, β-Galactosidase und Alkalischen Phosphatase. Die N-Acetyl-β-Glucosaminidase, α-Galactosidase und Saure Phosphatase haben ihre Aktivitätsspitze im Ileum. Signifikante Unterschiede zwischen den Enzymaktivitäten des Jejunums und Ileums konnten bis auf den tendenziösen Unterschied ($2p<0,10$) bei der β-Glucosidase nicht gefunden werden. Am niedrigsten sind die Aktivitäten im Oesophagus. Signifikant niedriger ist dieser bei der N-Acetyl-β-Glucosaminidase gegenüber der Mucosa des Jejunums ($2p<0,01$), des Ileums ($2p<0,02$), bei der α-Glucosidase gegenüber der des Magens ($2p<0,01$), des Duodenums ($2p<0,005$), des Jejunums ($2p<0,005$), des Ileums ($2p<0,01$) und des Colons ($2p<0,05$). Bei der β-Glucosidase war der Unterschied der Aktivität des Oesophagus gegenüber der des Jejunums ($2p<0,005$) und des Ileums ($2p<0,02$) und bei der α-Galactosidase gegenüber der des Duodenums ($2p<0,005$), des Jejunums ($2p<0,005$), des Ileums ($2p<0,005$) und des Colons ($2p<0,001$) signifikant niedriger. Bei der β-Galactosidase fanden sich erniedrigte Werte im Oesophagus, die signifikant von denen des Jejunums ($2p<0,05$) und des Rectums ($2p<0,05$) und bei der Alkalischen Phosphatase gegenüber denen des Magens ($2p<0,025$), des Duodenums ($2p<0,005$), des Jejunums ($2p<0,005$), des Ileums ($2p<0,005$), des Colons ($2p<0,001$) und des Rectums ($2p<0,05$) verschieden waren.

Die N-Acetyl-β-Glucosaminidase zeigt ihre höchsten Aktivitäten in der Ileummucosa, wie auch in der Jejunummucosa (Abb.5b). Signifikant erhöht liegen sie mit $2p<0,02$ bzw. $2p<0,01$ über der Aktivität der Oesophagusmucosa, mit $2p<0,025$ bzw. $2p<0,01$ über der der Magenmucosa, mit je $2p<0,01$ über der der Duodenummucosa, mit $2p<0,05$ bzw. $2p<0,0025$ über der der Colon- und Rectummucosa. Die Aktivität in der Mucosa des Oesopha-

gus, Magens und Duodenums ist nur geringfügig niedriger als die des Colons und Rectums, die beide das gleiche Aktivitätsniveau aufweisen. Bei der α-Glucosidase (Abb. 5b) zeigt die Mucosa des Magens, Duodenums, Colons und Rectums ähnliche Aktivitäten. Der Oesophagus weist, wie oben beschrieben, die geringste Aktivität auf, während der Aktivitätsgipfel in der Jejunummucosa liegt. Die Aktivität in der Ileummucosa befindet sich zwischen der des Jejunums und den übrigen Aktivitäten. Die Aktivität der Jejunummucosa unterscheidet sich tendenziös ($2p<0,10$) von der des Magens, Duodenums, Colons und Rectums. Die β-Glucosidase in der Mucosa bietet drei Aktivitätsniveaus: Oesophagus, Magen und Rectum als unterstes, Duodenum, Ileum und Colon als mittleres und als oberstes das Jejunum (Abb.5b). Ausser der signifikant erniedrigten Enzymaktivität der Oesophagusmucosa gegenüber der des Jejunums ($2p<0,005$) und des Ileums ($2p<0,02$) ist die der Jejunummucosa signifikant erhöht gegenüber der des Magens ($2p<0,005$), des Colons ($2p<0,02$) und des Rectums ($2p<0,005$) und ebenso die Ileummucosaaktivität gegenüber der des Rectums ($2p<0,05$). Eine tendenziöse Aktivitätserhöhung der Enzyme in der Ileummucosa gegenüber der des Magens, der Jejunummucosa zur Duodenal- und Ileummucosa und der Duodenalmucosa gegenüber der des Rectums ist vorhanden.

Die Verteilung der α-Galactosidaseaktivität (Abb.5b) entlang des Darms ist ähnlich wie die der α-Glucosidase. Die Mucosa des Ileums hat die maximale Aktivität mit signifikanten Unterschieden zur Mucosa des Oesophagus ($2p<0,005$), des Magens ($2p<0,001$), des Duodenums ($2p<0,05$), des Colons ($2p<0,02$) und des Rectums ($2p<0,01$). Die Mucosa des Jejunums mit einer etwas niedrigeren Aktivität zeigt gegenüber den obigen Darmabschnitten ebenso signifikante Unterschiede zur Mucosa des Oesophagus ($2p<0,005$), des Magens ($2p<0,001$),

des Duodenums ($2p<0,05$), des Colons ($2p<0,05$) und des Rectums ($2p<0,02$). Ausserdem liegen die Duodenalmucosaaktivitäten signifikant über der des Oesophagus ($2p<0,005$) und des Magens ($2p<0,01$), die Magenmucosaaktivität unter der des Colons ($2p<0,005$) und tendenziös ($2p<0,1$) unter der des Rectums und die Colonmucosaaktivität über der des Oesophagus ($2p<0,001$). Das Aktivitätsprofil der α-Galactosidase nimmt also in der Duodenalmucosa rasch bis zur Ileummucosa zu und fällt dann steil ab. In der Colonmucosa liegt sie aber einschliesslich der Rectummucosa immer noch höher als in der Mucosa des Magens und des Oesophagus. Für die β-Galactosidase kann Ähnliches wie für die α-Glucosidase gesagt werden. Die Mucosaaktivität des Jejunums hat die höchste Aktivität und liegt signifikant über der des Oesophagus ($2p<0,05$), des Magens ($2p<0,01$), des Duodenums $2p<0,005$) und des Rectums ($2p<0,1$). Ferner unterliegt die Aktivität des Oesophagus der des Rectums signifikant ($2p<0,05$) und diese tendenziös ($2p<0,1$) der des Ileums. Die Enzymaktivität in der Rectummucosa hebt sich gegen die des Duodenums mit einer signifikant niedrigeren Aktivität von $2p<0,05$ ab. Die β-Galactosidase steigt also nach einem ähnlichen Niveau im Oesophagus bis zum Duodenum - ca. ein Drittel der Jejunumaktivität - steil im Jejunum an und fällt über das Ileum - ca. zwei Drittel der Jejunumaktivität - auf die halbe Jejunumaktivität im Colon ab (Abb.5b).

Bei der Sauren Phosphatase konnten keine signifikanten Aktivitätsunterschiede entlang der Darmabschnitte gefunden werden. Abb.5b zeigt die gefundenen Werte: Bis auf die Oesophagusmucosa besitzt die Saure Phosphatase in den anderen Darmabschnitten ein fast gleiches Niveau mit nur geringfügig höherem Wert in der Ileummucosa.

Die Alkalische Phosphatase, die ein Markerenzym für die reife Bürstensaummembran darstellt (24), zeigt ihre höchste Aktivität im Jejunum und Ileum (Abb.5b). Diese Aktivitäten sind signifikant von der Oesophagusmucosa (je $2p<0,005$) verschieden. Die Aktivität im Jejunum hebt sich auch noch von der des Magens ($2p<0,05$) signifikant und von der des Rectums tendenziös ($2p<0,1$) ab. Der Oesophagus wurde schon mit seinen Signifikanzen beschrieben. Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase in der Mucosa nimmt bis zum Jejunum zu und fällt dann bis zum Rectum auf das Aktivitätsniveau des Magens ab, wobei sich die Enzymaktivitäten des Duodenums und des Colons entsprechen.

4.3.2. Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Muscularis

Der Proteingehalt der Muscularis der einzelnen Darmabschnitte verhält sich anders als der der Mucosa bzw. des Komplexes Mucosa + Muscularis (Abb.5a). Der Proteingehalt der Rectummuscularis liegt tendenziös unter dem des Oesophagus und des Ileums ($2p<0,1$) (Abb.5b). Die Aktivität der N-Acetyl-β-Glucosaminidase (Abb.5b) ist in der Mucosa des Ileums am höchsten. Dagegen ist die Aktivität der Muscularis des gleichen Enzyms am höchsten im Jejunum. Die Unterschiede gegenüber den Aktivitäten der Muscularis des Oesophagus ($2p<0,01$), des Magens ($2p<0,02$) und des Rectums ($2p<0,01$) sind signifikant und tendenziös ($2p<0,1$) gegenüber der des Ileums und Colons. Die Aktivität der N-Acetyl-Glucosaminidase in der Magenmuscularis ist um $2p<0,1$ erhöht gegenüber der des Rectums.

Mit Ausnahme der erhöhten Aktivität der α-Glucosidase im Colon zeigt die Muscularis vom Oesophagus bis zum Rectum ein fast einheitliches Band von Aktivität.

Die maximale Aktivität der ß-Glucosidase in der Muscularis liegt im Jejunum. Diese übertrifft signifikant die Aktivität der Oesophagus- ($2p<0,001$), der Magen- ($2p<0,001$), der Colon- ($2p<0,001$) und der Rectummuscularis ($2p<0,001$) und tendenziös die der Duodenalmuscualris ($2p<0,1$). Signifikant erniedrigt ist die ß-Glucosidase der Oesophagusmuscularis gegenüber der des Duodenums ($2p<0,025$), die Aktivität der Magenmuscularis im Vergleich zu der des Duodenums ($2p<0,02$), der des Colons ($2p<0,02$) und der des Rectums ($2p<0,02$) und die der Rectummuscularis gegenüber der des Colons ($2p<0,05$) und tendenziös zur Aktivität der Duodenalmuscularis ($2p<0,1$).

Die Aktivitäten der α-Galactosidase in der Muscularis, der ß-Galactosidase und der Sauren Phosphatase weisen keine signifikanten Unterschiede auf, verhalten sich aber symmetrisch wie die Aktivitäten in der Mucosa, nur ist das Aktivitätsniveau in der Muscularis niedriger (Abb.5b).

Die Alkalische Phosphatase der Vorderdarmmuscularis (Abb.5a) ist mässig ($2p<0,1$) niedriger als in der Mittel- und Enddarmmuscularis. Signifikant übertrifft die Alkalische Phosphatase der Jejunummuscularis die des Oesophagus ($2p<0,02$) und des Magens ($2p<0,05$) und die Aktivität der Duodenalmuscularis die des Oesophagus ($2p<0,05$), so dass die Aktivität der Alkalischen Phosphatase in der Muscularis im Verlauf des Dünndarms ansteigt.

Die Aktivität der Muscularis im Vorder-, Mittel- und Enddarm zeigt das gleiche Bild wie die Aktivität in der Mucosa, d.h. das Maximum befindet sich im Mitteldarm, und bis auf die α-Glucosidase, die eine höhere Aktivität im Vorderdarm aufweist, folgen in der Reihe der niedrigen Aktivitäten der Enddarm und dann der Vorderdarm.

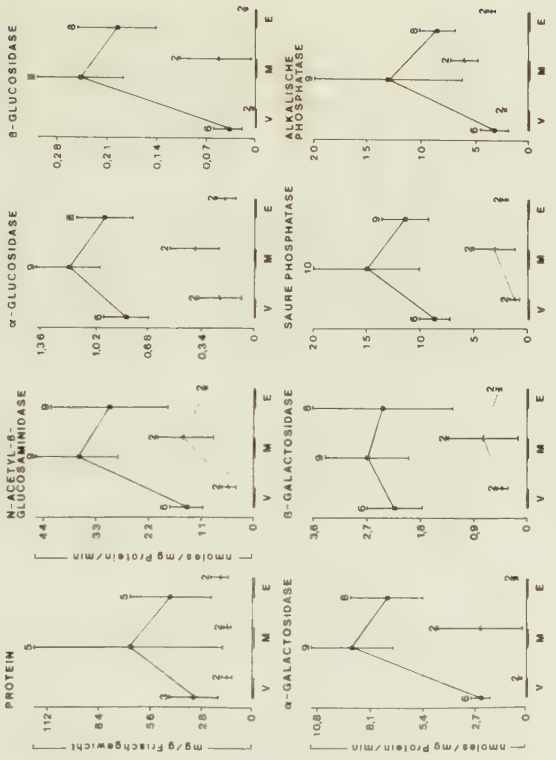


Abb.5a: Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Mucosa und Muscularis des Vorder-, Mittel- und Enddarms

■ Mucosa, — Muscularis, ◆ Mucosa+Muscularis
V = Vorderdarm, M = Mitteldarm, E = Enddarm
(x) = Anzahl der Beobachtungen

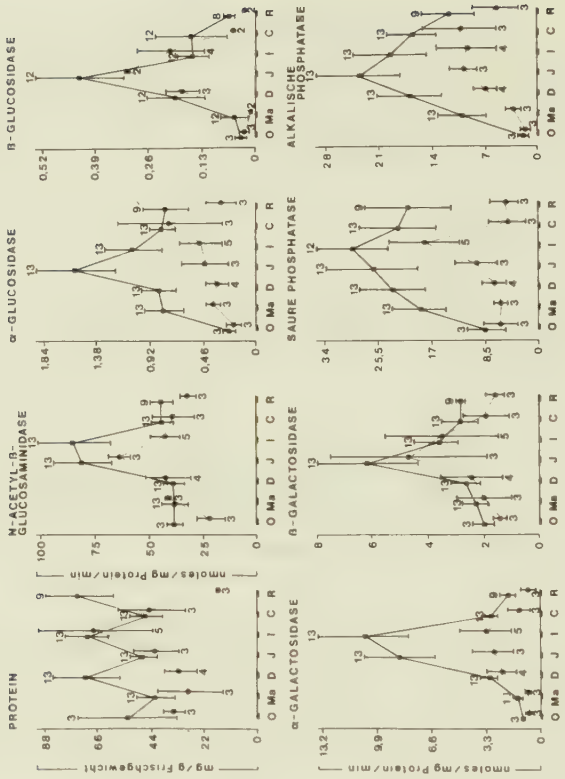


Abb.5b: Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der ■Mucosa und ●Muscularis vom Ösophagus bis zum Rectum

...= Muscularis, —— = Mucosa
O = Ösophagus, M = Magen, D = Duodenum, J = Jejunum, I = Ileum, C = Colon, R = Rectum
(x) Anzahl der Beobachtungen

Der Proteingehalt der Vorder-, Mittel- und Enddarmmuskulatur verläuft linear (Abb.5a).

Zusammenfassend lässt sich sagen: Für die Aktivität der β-Glucosidase, α- und β-Galactosidase und Sauren Phosphatase in der Muscularis ist ein symmetrisches Verhalten zur Aktivität in der Mucosa des Vorder-, Mittel- und Enddarmes wie des Oesophagus bis zum Rectum festzustellen. Die α-Glucosidase und Alkalische Phosphatase weisen jeweils ihr Maximum an Aktivität in der Colon- bzw. Ileummuscularis auf und nicht wie bei der Mucosa im Jejunum. Die N-Acetyl-β-Glucosaminidase verhält sich gerade umgekehrt, folgt aber im Vorder-, Mittel- und Enddarm dem Enzymverhalten der Mucosa (Abb.5a). Beim Proteingehalt kann kein Zusammenhang hinsichtlich der Verteilung mit der Mucosa bzw. Mucosa + Muscularis gefunden werden.

4.3.3. Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Serosa bzw. Adventitia

Anatomisch ist dem Oesophagus, Duodenum und Rectum die Adventitia, dem Magen, Jejunum, Ileum und Colon die Serosa und dem Vorder-, Mittel- und Enddarm Serosa und Adventitia zuzuordnen.

Der Proteingehalt der Serosa bzw. Adventitia (Abb.5c) erweist sich in keinem Darmabschnitt signifikant verschieden; besonders hoch aber ist er in der Adventitia im Vergleich zur Serosa.

Die N-Acetyl-β-Glucosaminidase - Aktivität der Magenserosa (Abb.5c) liegt tendenziös erhöht über der der Ileumserosa, die der Jejunumserosa mit $2p<0,05$ signi-

fikant darüber. Die Aktivität der Oesophagus- und Rectumadventitia unterscheidet sich ebenfalls tendenziös von der der Jejunumserosa ($2p<0,1$). Bei der α-Glucosidase unterliegt nur die Aktivität der Rectumadventitia der der Jejunumserosa tendenziös ($2p<0,1$). Ansonsten zeigt sie eine lineare Aktivitätsverteilung vom Oesophagus bis zum Rectum (Abb.5c). Die Jejunumserosa hebt sich mit ihrer β-Glucosidaseaktivität als Maximum heraus. Diese liegt signifikant über der Aktivität der Magenserosa ($2p<0,005$) und der des Colons ($2p<0,01$) und der Aktivität der Oesophagusadventitia ($2p<0,01$), der des Duodenums ($2p<0,005$) und der des Rectums ($2p<0,01$), die die Rectumadventitia wiederum unterliegt der Colonserosa tendenziös ($2p<0,1$). Signifikant liegt die Aktivität der Magenserosa unter der der Duodenaladventitia ($2p<0,1$). Die Aktivität des Komplexes Serosa + Adventitia des Enddarms überbietet die des Vorderdarms ebenfalls signifikant ($2p<0,001$).

Die Aktivität der α-Galactosidase in der Jejunumserosa unterscheidet sich signifikant von der der Oesophagusadventitia ($2p<0,05$)und tendenziös ($2p<0,1$) von der der Duodenal- und Rectumadventitia. Die Aktivität in der Oesophagusadventitia liegt auch noch signifikant ($2p<0,02$)unter der der Colonserosa, diese wiederum tendenziös ($2p<0,1$) über der der Rectumadventitia. In der Adventitia ist die Aktivität der α-Galactosidase niedriger als in der Serosa.

Der Unterschied der β-Galactosidaseaktivität in der Jejunumserosa ist nur tendenziös gegenüber der der Duodenumadventitia erhöht. Der relativ hohe Aktivitätswert der Jejunumserosa geht parallel mit dem hohen Wert der Jejunummucosa.

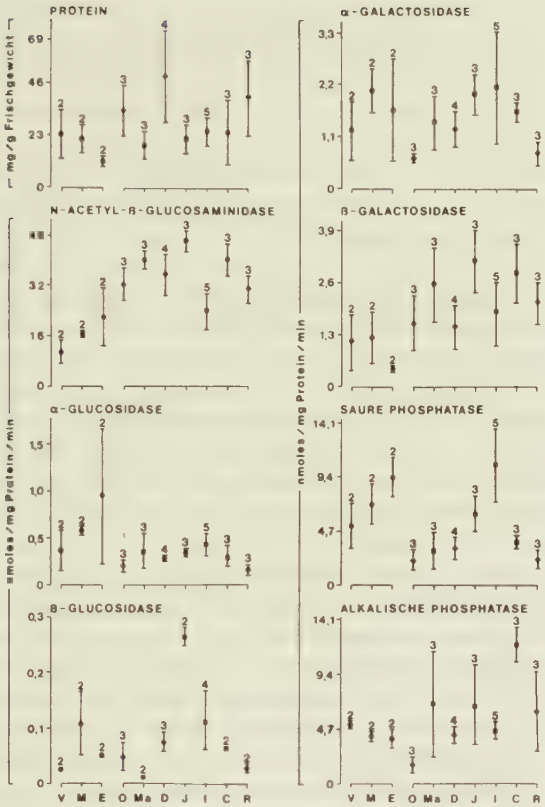


Abb.5c: Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der ■Serosa, ◆Adventitia und ●Serosa+Adventitia

V = Vorderdarm, M = Mitteldarm, E = Enddarm, O = Ösophagus, Ma = Magen, D = Duodenum, J = Jejunum, I = Ileum, C = Colon, R = Rectum
(x) = Anzahl der Beobachtungen

Bei der Sauren Phosphatase bietet die Ileumserosa die höchste Aktivität mit tendenziösen Unterschieden ($2p < 0,1$) zu der der Oesophagus- und Duodenaladventitia, die zweithöchste wird durch die der Jejunumserosa gebildet, die tendenziös über der der Oesophagus- und Rectumadventitia liegt. Serosa wie Adventitia folgen dem Bild der Aktivitätsverteilung der Sauren Phosphatase in der Mucosa vom Oesophagus bis zum Rectum.

Die Alkalische Phosphatase der Serosa zeigt ihre maximale Aktivität im Colon, wobei die Serosa des Ileums eine signifikant niedrigere Aktivität ($2p < 0,005$) aufweist. Das gleiche gilt für die Adventitia des Oesophagus ($2p < 0,005$), die der Aktivität der Ileumserosa unterliegt ($2p < 0,05$). Die Aktivität der Colonserosa ist signifikant erhöht gegenüber der der Duodenaladventitia ($2p < 0,01$), diese wiederum signifikant erhöht gegenüber der der Oesophagusadventitia ($2p < 0,05$). Der Komplex Serosa + Adventitia des Vorder-, Mittel- und Enddarms folgt nur bei der ß-Glucosidase und α-Galactosidase dem Bild der Mucosa. Linear steigend vom Vorder- über den Mittel- zum Enddarm zeigen sich die N-Acetyl-ß-Glucosaminidase, die Saure Phosphatase und die α-Glucosidase. Die Alkalische Phosphatase und der Proteingehalt fallen vom Vorder- bis zum Enddarm ab. Im Gegensatz zur Muscularis bildet der Komplex Serosa + Adventitia bei der ß-Galactosidase im Enddarm das Aktivitätsminimum, der Mitteldarm aber auch das Maximum.

4.4. Entwicklung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase in der Fetalzeit

In den Abb.6a-f sind der Proteingehalt und die Enzymaktivitäten der sauren Glyco- und Galactosidasen sowie

der Alkalischen Phosphatase der Mucosa in den einzelnen Darmabschnitten in Abhängigkeit der Schwangerschaftswochen dargestellt.

Proteingehalt (Abb.6a u.b):

Der Proteingehalt des Vorder-, Mittel- und Enddarms ist als Komplex Mucosa + Muscularis dargestellt, da eine Rückrechnung auf den Gehalt der Mucosa allein nicht möglich ist. Der Proteingehalt beinhaltet nämlich als Bezugsgrösse das Frischgewicht. Wegen der geringen Anzahl von Oesophaguswerten kann keine Aussage über die Entwicklung während der Schwangerschaft gemacht werden. So lässt auch die geringe Anzahl von Werten und die grosse Streuung keine Aussage über die Entwicklung des Proteingehaltes in Vorder-, Mittel- und Enddarm zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche zu. Alle Proteinwerte zeigen zwischen der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche einen positiven Anstieg, wenn man die lineare Regression aller Werte, nach Darmabschnitten getrennt, vom Magen bis zum Colon bzw. Rectum berechnet. Lässt man den Wert der 19. Schwangerschaftswoche der Magenmucosa ausser acht (da er den Vertrauensbereich der Normalverteilung sprengt), so ergibt sich sogar ein signifikanter Korrelationskoeffizient von $2p<0,001$ zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche. Im Zeitraum von der 17. bis 36. Schwangerschaftswoche fand sich auch für die Duodenalmucosa ein signifikanter Anstieg des Proteins von $2p<0,05$. In der Jejunummucosa steigt der Proteingehalt ebenfalls von der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche signifikant ($1p<0,05$) bei einseitiger Testung an.

N-Acetyl-ß-Glucosaminidase (Abb.6a u.b):

Die Aktivitäten im Vorder-, Mittel- und Enddarm zwischen der 13. bzw. 12. und 18. Schwangerschaftswoche zeigen ein Anwachsen, die des Enddarms sogar mit $1p < 0,05$. Das Maximum der Werte liegt im Bereich der 20. und 24. Schwangerschaftswoche. Die Aktivitäten im Ileum und Colon fallen leicht ab. Im Magen, Duodenum und Rectum steigen sie leicht an. Allein die Ileummucosa besitzt eine stark fallende Aktivität zwischen der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche.

α-Glucosidase (Abb.6a u. c):

Zwischen der 13. bzw. 12. und 18. Schwangerschaftswoche entwickelt sich die Aktivität der α-Glucosidase mit zunehmendem fetalen Alter im Vorder- und Mitteldarm, im letzteren sogar mit signifikantem Korrelationskoeffizienten ($2p<0,05$). Signifikant steigen auch die Aktivitäten der Mucosa zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche im Magen und Duodenum mit je $2p<0,05$ und im Ileum und Jejunum mit je $2p<0,01$. Die Mucosa des Enddarms zeigt eine fast gleichbleibende, die des Rectums eine geringgradig fallende (zwischen der 14. und 27. Schwangerschaftswoche), die des Colons eine leicht steigende Aktivität, so dass sich diese Ergebnisse ergänzen (Abb.6a u. c).

ß-Glucosidase (Abb.6a u. c):

Die Aktivität der ß-Glucosidase ist in der Duodenalmucosa in der 36. Schwangerschaftswoche doppelt so gross wie die der Magenmucosa (Abb.6c). Sie steigt zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche bei beiden signifikant an mit $2p<0,05$ bzw. $2p<0,01$. Der Vorderdarm (Abb.6a) zeigt eine leicht sinkende Aktivität zwischen der 13. und

18. Schwangerschaftswoche. Seine Werte bewegen sich auf demselben niedrigen Niveau wie die des Magens und Duodenums bis zur 27. Schwangerschaftswoche, deren Summenaktivität jenem entspricht. Der fast horizontale Aktivitätsverlauf der β-Glucosidase im Mitteldarm (Abb.6a) findet ihre Referenz in der leicht fallenden Aktivität des Jejunums und Colons und in der steigenden des Ileums. Die Regressionsgerade dieses Enzyms nimmt im Colon einen noch flacheren Verlauf an, wenn man den Wert der 17. Schwangerschaftswoche bei der Berechnung weglässt, da er die Toleranzgrenze der Normalverteilung überschreitet. In der Mucosa des Enddarms, des Colons und des Rectums fällt die Aktivität während der Fetalzeit, zumindest aber bis zur 27. Schwangerschaftswoche, ab.

α-Galactosidase (Abb.6d u. e):

Dieses Enzym besitzt steigende Aktivitäten sowohl zwischen der 13. bzw. 12. und 18. Schwangerschaftswoche in der Mucosa des Vorder-, Mittel- und Enddarms, wie auch zwischen der 14. bis 36. bzw. 27. Schwangerschaftswoche in der Mucosa des Magens bis zum Colon bzw. Rectum. Signifikant sind die Korrelationskoeffizienten des Mitteldarms ($2p<0,01$) und des Magens ($2p<0,05$).

β-Galactosidase (Abb.6d u. e):

Die β-Galactosidase verhält sich zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche ebenso wie die α-Galactosidase, aber zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche im Magen bis Colon gerade umgekehrt und zeigt eine fallende Aktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Abgesehen von der signifikanten Korrelation der Aktivität im Enddarm bei einseitiger Prüfung von $1p<0,05$ wird die positive Aktivitätsentwicklung noch durch die signifikanten Korrelationskoeffizienten des Mitteldarms

($2p<0,05$) und die abfallende durch Aktivität des Jejunums und Colons mit je $2p<0,05$ unterstrichen. Da aber der Wert der β-Galactosidase in der 14. Schwangerschaftswoche im Jejunum ausserhalb der Toleranzgrenze der Normalverteilung liegt, geht der signifikante Unterschied verloren. Es resultiert nun mehr eine gering fallende Aktivität. Ebenso ergibt sich nur eine gering fallende Regressionsgerade, wenn man den Wert der 17. Schwangerschaftswoche des Duodenums aus dem oben erwähnten Grund weglässt. Das Rectum besitzt eine positiv steigende Regressionsgerade hinsichtlich einer Entwicklungskurve bis zur 27. Schwangerschaftswoche. Alle Werte der 36. Schwangerschaftswoche in den anderen Darmabschnitten liegen relativ unter denen der 27. Schwangerschaftswoche, so dass auch beim Rectum bis zur Geburt die Enzymaktivität abfällt.

Saure Phosphatase (Abb.6d u. f):

Am Enddarm zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche lässt sich ein stärkerer Abfall der Sauren Phosphatase erkennen. Der Vorderdarm mit seinem geringfügigen Abfall und der Mitteldarm mit seinem sehr leichten Anstieg sind fast als horizontal anzusehen. Ein einheitliches Bild der Aktivitätsminderung während der Schwangerschaftswochen 14 bis 36 bzw. 27 zeigen alle Darmabschnitte vom Magen bis zum Colon bzw. Rectum. Die Enzymwerte korrelieren jedoch nicht signifikant.

Alkalische Phosphatase (Abb.6d u. f):

In der frühen Fetalperiode zwischen der 13. bzw. 12. und 18. Schwangerschaftswoche zeigt die Aktivität der Alkalischen Phosphatase ein fast gleichbleibendes Niveau. Danach steigt sie dann in allen Darmabschnitten ausser dem des Rectums bis zur Geburt stetig an. Die

Aktivitäten korrelieren signifikant im Duodenum ($2p < 0,05$), Jejunum ($2p < 0,05$) und Ileum ($2p < 0,01$). Bestärkend für eine positive Aktivitätsentwicklung ist das Verhalten des Rectums, das von der 14. bis 27. Schwangerschaftswoche eine fallende, zwischen der 17. und 27. Schwangerschaftswoche jedoch eine steigende Aktivität ($2p < 0,05$) aufweist.

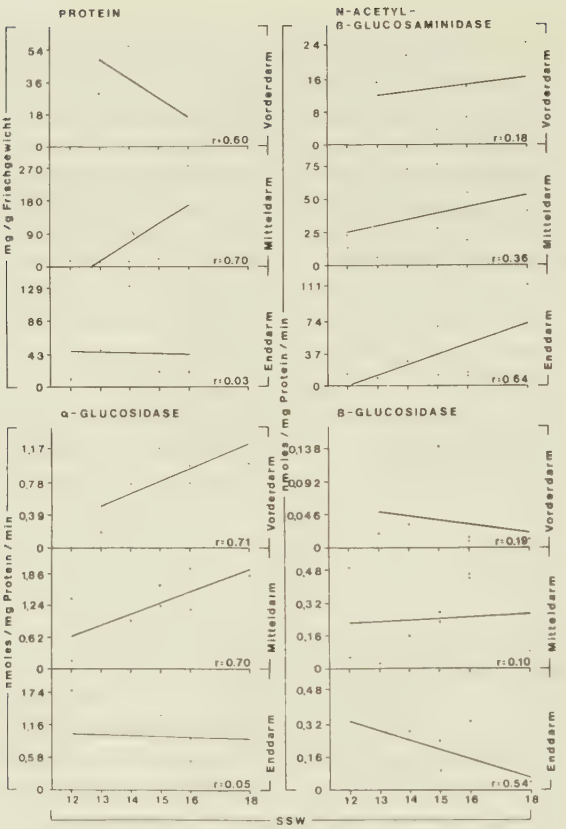


Abb.6a: Entwicklung des Proteingehaltes des Gewebekomplexes Mucosa+Muscularis und der Enzymaktivitäten der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase, α-Glucosidase und ß-Glucosidase in der Mucosa des Vorder-, Mittel- und Enddarms zwischen der 12. und 18. SSW, dargestellt mit Regressionsgeraden

Signifikanzen: N-A.-ß-Glucosaminidase Enddarm $1p<0,05$
α-Glucosidase Mitteldarm $2p<0,05$

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient

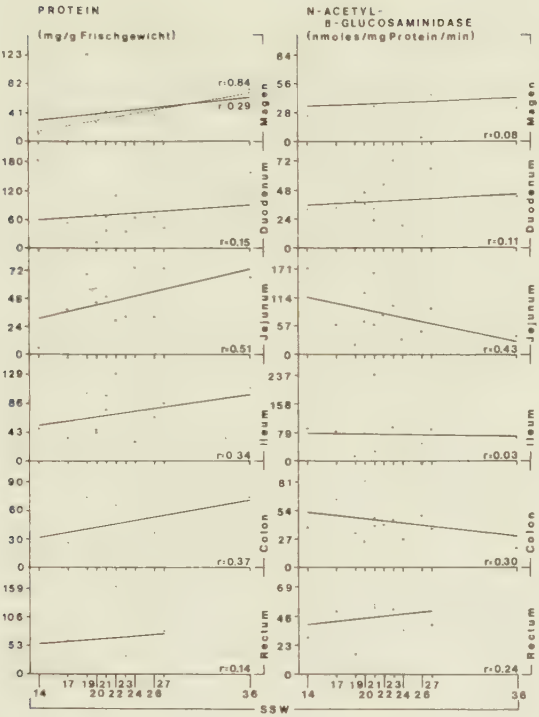


Abb.6b: Entwicklung des Proteingehaltes und der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase-Aktivität in der Mucosa des Magens bis zum Colon bzw. Rectum zwischen der 14. und 36. bzw. 27. SSW, dargestellt mit Regressionsgeraden

--- = Regressionsgerade ohne den Wert der 19. SSW des Proteingehaltes des Magens

Signifikanzen: --- = Proteingehalt Magen $2p<0,001$
—— = Proteingehalt Jejunum $1p<0,05$

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient

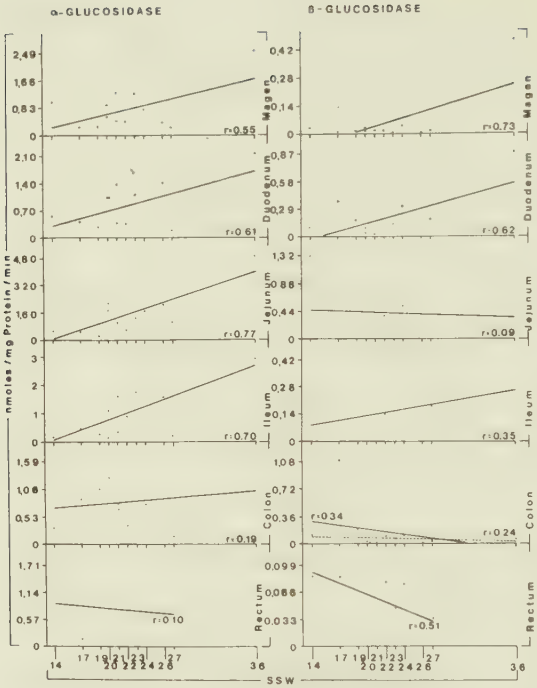


Abb.6c: Entwicklung der α-Glucosidase- und ß-Glucosidase-Aktivität in der Mucosa des Magens bis zum Colon bzw. Rectum zwischen der 14. und 36. bzw. 27. SSW, dargestellt mit Regressionsgeraden

--- = Regressionsgerade ohne den Wert der 17. SSW der ß-Glucosidase der Colonmucosa

Signifikanzen:

α-Glucosidase	Magen	$2p<0,05$
"	Duodenum	$2p<0,05$
"	Jejunum	$2p<0,01$
	Ileum	$2p<0,01$
ß-Glucosidase	Magen	$2p<0,01$
"	Duodenum	$2p<0,05$

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient

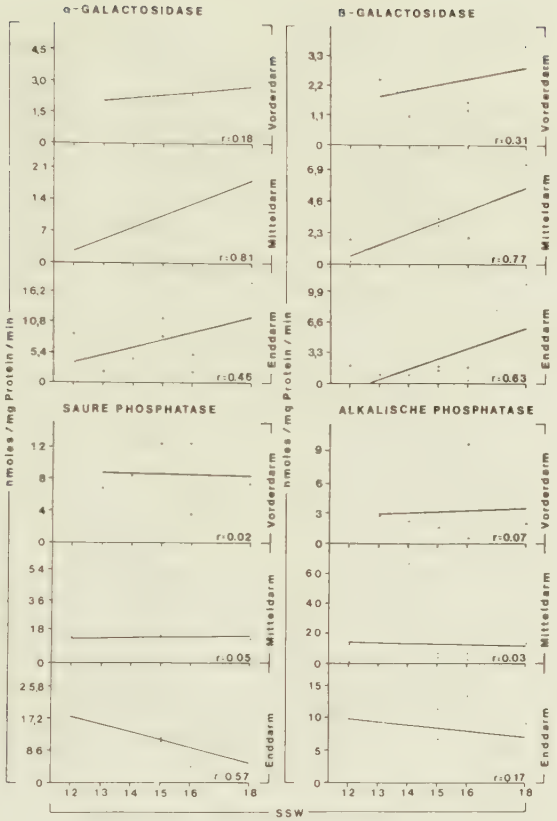


Abb.6d: Entwicklung der α-Galactosidase, ß-Galactosidase, Sauren und Alkalischen Phosphatase in der Mucosa des Vorder-, Mittel- und Enddarms zwischen der 12. und 18. SSW, dargestellt mit Regressionsgeraden

Signifikanzen: α-Galactosidase Mitteldarm $2p<0,01$
ß-Galactosidase Mitteldarm $2p<0,05$
" Enddarm $1p<0,05$

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient

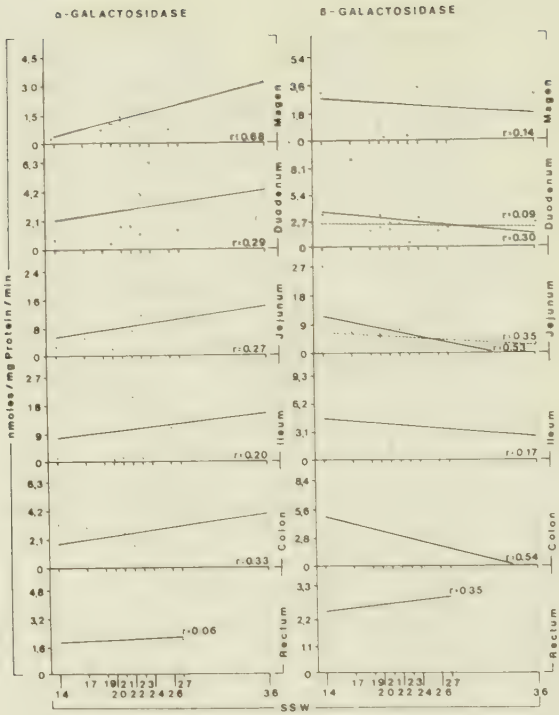


Abb.6e: Entwicklung der α-Galactosidase- und ß-Galactosidase-Aktivität in der Mucosa des Magens bis zum Colon bzw. Rectum zwischen der 14. und 36. bzw. 27. SSW, dargestellt mit Regressionsgeraden

--- = Regressionsgerade ohne die Werte der SSW 17 des Duodenums und SSW 14 des Jejunums bei der ß-Galactosidase

——— = Signifikanzen: α-Galactosidase Magen $2p<0,05$
ß-Galactosidase Colon $2p<0,05$
" Jejunum $2p<0,05$

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient

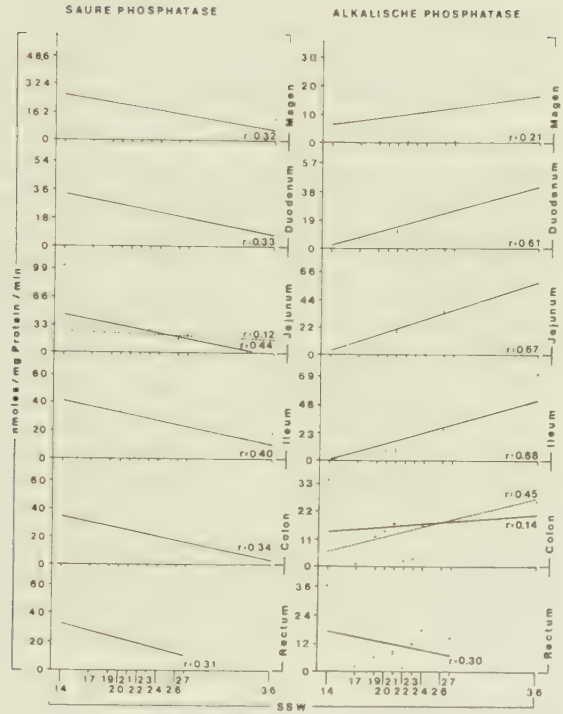


Abb.6f: Entwicklung der Sauren und Alkalischen Phosphatase-Aktivität in der Mucosa des Magens bis zum Colon bzw. Rectum zwischen der 14. und 36. bzw. 27. SSW, dargestellt mit Regressionsgeraden

--- = Regressionsgerade ohne den Wert der SSW 14 des Jejunums bei der Sauren Phosphatase

Signifikanzen: Alkal. Phosphatase Duodenum $2p<0,05$
" Jejunum $2p<0,05$
" Ileum $2p<0,01$

SSW = Schwangerschaftswoche
r = Korrelationskoeffizient

5. Diskussion

5.1. Die Präparation der Lysosomen

Die Bestimmung der lysosomalen Enzyme wurde aus dem Überstand nach Homogenisation und Zentrifugation von 17000 X g für 20 min durchgeführt. Auf die Fraktionierung von Zellbestandteilen bzw. der Präparation von Lysosomen durch Ultrazentrifugation wurde verzichtet, da einerseits die Lysosomen durch Homogenisierung mittels Ultraschall zerstört werden, andererseits lysosomale Enzyme während der fetalen Entwicklung wirksam sind, bevor Lysosomen elektronenmikroskopisch sichtbar sind (26). Deshalb wurde eine Zentrifugation von 17000 X g für 20 min gewählt, um die Hauptaktivität im Überstand zu erfassen. Die Restaktivität im Pellet belief sich für alle Enzyme auf ca. 10%. Da dieser bei 750 X g für 10 min zentrifugiert wurde, kann angenommen werden, dass keine Zellbestandteile sedimentiert sind und sie sich somit im Überstand befinden müssen. Erst eine Zentrifugation von 105000 X g für 30 min bringt 80% der lysosomalen Zellfraktion zum Sedimentieren (58).

5.2. Enzymaktivitäten in der Muscularis

Mit der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche ist die Reifung des Bindegewebekomplexes beendet und die Darmmuskelschicht vorhanden (50), so dass eine getrennte Präparation von Tunica mucosa und muscularis möglich ist. Funktionell jedoch steht eine Weiterentwicklung bis ins Erwachsenenalter bevor, da sogar noch junge Tiere eine merklich reduzierte Muskelmasse im Vergleich zum Erwachsenen aufweisen, was COHEN am unteren Oesophagussphinkter beschrieb (13). Aufgrund des relativ hohen Enzymanteils der Muscularis am Komplex Muscularis + Mucosa scheint eine Rückrechnung

durch Subtraktion von der Gesamtaktivität notwendig. Die Konstanz des Verhältnisses der Tunica muscularis zur Mucosa + Muscularis lässt sich rechnerisch nachweisen.

Um die Vollständigkeit der präparierten Tunica muscularis zu überprüfen, wurden an zwei Feten (17. und 20. Schwangerschaftswoche) histologische Schnitte der Darmabschnitte vor und nach der Abkratzung der Mucosa und der Serosa durchgeführt. Wie die Abb. 4a-d deutlich zeigen - sie sind hier als Beispiel für die Präparationstechnik gezeigt - sind in der übrigbleibenden Gewebeschicht keine Anteile der Mucosa erkennbar. Dies ist besonders im Dünndarm, sowohl im Jejunum wie im Ileum, als wichtige Tatsache festzuhalten, da, wie später gezeigt wird, die Tunica muscularis doch eine beträchtliche Aktivität saurer lysosomaler Enzyme besitzt. Reste von reifen Villusepithelzellen oder unreifen Kryptenzellen könnten das Ergebnis natürlich hinsichtlich einer der Muscularis zugeschriebenen Aktivität wesentlich verfälschen. In der grossen Mehrzahl der histologischen Schnitte vor und nach der Präparation der Tunica muscularis waren so gut wie keine Rest von Epithelzellen gefunden worden. Denn die Aktivitäten von lysosomalen Enzymen sind in der Mucosa des Dünndarms im allgemeinen nicht grösser als die Werte, die vom ganzen Darmgewebe erhalten wurden (32). Die Enzyme beschränken sich nicht auf die Mucosa, was bei erwachsenen Ratten gezeigt werden konnte (32). Es gelang HSU sogar, in der ganzen Darmwand des Rattencolons lysosomale Enzyme nachzuweisen (32). Da die einzelnen Gewebelager inidviduelle Unterschiede in ihren Enzymkonzentrationen zeigen (32), wurde die Rückrechnung getrennt nach Vorder-, Mittel- und Enddarm durchgeführt.

5.3. Verteilung der Enzyme und des Proteingehaltes entlang des Darmes

5.3.1. Die Entwicklung der Mucosa und der Lysosomen

Die Mucosa, so wie sie in dieser Studie präpariert wurde, besteht beim Erwachsenen aus der Lamina epithelialis, der Lamina propria und der Lamina muscularis mucosae. Möglicherweise wurde dabei auch ein Teil der Tela submucosa miterfasst (40). Diese einzelnen Schichten unterscheiden sich morphologisch und in ihrer Funktion in den jeweiligen Darmabschnitten. Die Entwicklung der Mucosa ist bis zur 12. Schwangerschaftswoche in ihren groben Strukturen abgeschlossen, bis auf das Oesophagusepithel, das erst nach dem 5. Monat gestreiftes Plattenepithel zeigt und als zilientragendes Epithel bis zur Geburt erhalten bleibt (5) Im Magen erscheinen ab der 11. Schwangerschaftswoche die ersten differenzierten Drüsenepithelzellen. Diese bieten deutliche Parietalzellstruktur mit dem typischen histologischen Muster (16). Die Mucosa des Dünndarms besteht schon aber der 7. bis 8. Schwangerschaftswoche aus ihren späteren Struktureinheiten, den Enterozyten (71), die den Bürstensaum tragen. Die Proliferation und die Regeneration werden angezeigt durch die Abstossung der Epithelzellen. Ebenso sind die Basalmembran, die Lamina propria und die Lieberkühn'schen Krypten (10. bis 12. Schwangerschaftswoche) und die enterochromaffinen Zellen voll entwickelt (70,71). Während des mittleren Trisemesters des fetalen Lebens besitzt das Colon ein mehrreihiges Epithel mit Zotten; diese sind im Vergleich zum Dünndarm derselben Altersstufe kürzer, breiter und weniger gut entwickelt. Danach wird das mehrreihige Epithel zu einer einschichtigen Zellschicht (wie im Dünndarm) umgebaut, deren Zotten bis zur Geburt verschwunden sind (42). Über das Einsetzen der Funktion der Magen-

mucosa wie die Säure- und Pepsinsekretion sind kontroverse Resultate vorhanden. Die Sekretion von HCl setzt möglicherweise in der 32. Schwangerschaftswoche ein (36), die des Intrisic factor ab der 11. Schwangerschaftswoche (65). Andere Forscher halten eine Sekretion von HCl erst nach der Geburt für erwiesen (1,20).

Während der 8. bis 16. Schwangerschaftswoche wächst die Resorption der Glucose im Jejunum gegenüber dem Ileum (27) - nach JIRSOVÁ (35) ab der 12. Schwangerschaftswoche - wie auch mit Anfang der 13. Schwangerschaftswoche histochemische Unterschiede zwischen Jejunum und Ileum gefunden werden. Denn die Enterozyten enthalten mehr Vakuolen und Körperchen mit unspezifischen Esterasen, Alkalische und Saure Phosphatasen (34). Da das Colon um die 12. bis 24. Schwangerschaftswoche Zotten trägt, wurde ihm, ebenfalls wie dem Dünndarm, ein resorptiver Mechanismus unterstellt (42). Die Entwicklung der lysosomalen, als nicht bürstensaumgebundene Darmenzyme, zeigt nach den Ergebnissen von ANTONOWICZ (4) eine frühe Reife. Der Nachweis jener ist zu einer Zeit der Schwangerschaft möglich, in der organisierte lysosomale Strukturen mit dem Elektronenmikroskop nicht gesehen werden können (26). So lässt sich die Saure Phosphatase ab der 3. Schwangerschaftswoche in supranuklären Partikeln nachweisen (41). Elektronenmikroskopisch sind die Lysosomen ab der 13. Schwangerschaftswoche beweisbar (26). Über die Funktion der Lysosomen im menschlichen Feten ist bisher nichts bekannt. Im Rattendarm wird ihnen die Fähigkeit zur Pinozytose zugeschrieben, oder sie dienen der Zelldifferenzierung und Proliferation (41). Die Alkalische Phosphatase als bürstensaumgebundenes Enzym konnte DAHLQVIST (15) im Jejunum ab der 11. Schwangerschaftswoche - nach JIRÁSEK ab dem 60. Tag und im Zylinderepitel noch früher (34) - nachweisen. Sie ist an der

Aussenseite des Bürstensaums - ein spezifisches Kennzeichen des erwachsenen Dünndarms nach WALLRAFF (72) - lokalisiert mit höchster Aktivität in der apikalen Zottenregion, während ihre Aktivität in den kryptennahen Zellen abnimmt (51). Aktivitäten an der Alkalischen Phosphatase ergeben sich auch im Golgi-Apparat der Darmzellen des Erwachsenen (44) und im Rattendünndarm auch in den "dense bodies" (19), welche mit Lysosomen identisch sind (29).

5.3.2. Verteilung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase entlang des Darms in der Mucosa

Proteingehalt:

Der Beobachtungszeitraum von der 12. bis zur 16. Schwangerschaftswoche zeigt keine Unterschiede zwischen Vorder-, Mittel- und Enddarm hinsichtlich des Proteingehaltes des Komplexes Mucosa + Muscularis. Im Gegensatz dazu ergeben sich erhebliche Differenzen in der Verteilung des Beobachtungszeitraums von der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche. Die auftretenden signifikanten Unterschiede könnten rein zufälliger Natur sein, was SCOTT (66) schon bei Biopsien am Menschen feststellte, wo er signifikante Unterschiede in der Proteinkonzentration von Biopsien im gleichen Darmabschnitt eines Menschen fand. Oder aber es muss ein linearer Verlauf der Proteinkonzentration vom Oesophagus bis zum Rectum angenommen werden, so wie von ANTONOWICZ (4) für den Abschnitt vom Pylorus bis zur Ileocoecalklappe beschrieben wurde. Der Proteingehalt kann aber auch dadurch schwanken, dass sich der Wassergehalt während der Fetalzeit ändert. Inwieweit die Höhe des DNS-Gehaltes die Proteinsynthese während der Schwangerschaft bestimmt, ist noch nicht untersucht worden.

N-Acetyl-β-Glucosaminidase:

Signifikant hebt sich die Aktivität des Jejunums und des Ileums von den übrigen Darmabschnitten ab. Dies wird auch in dem signifikanten Unterschied der N-Acetyl-β-Glucosaminidaseaktivität des Mitteldarms gegenüber dem Vorderdarm deutlich. Die Ergebnisse stimmen mit denen von ANTONOWICZ (4) überein, die die höchste Aktivität im jejunalen Übergang fand mit signifikanten Unterschieden zum Duodenum ($p<0,05$) und zum Ileum ($p<0,01$) in einem Beobachtungszeitraum von der 17. bis 24. Schwangerschaftswoche. Der nicht signifikante Unterschied der Aktivität in der Jejunum- und Ileummucosa darf aber nicht über die verschiedene Anordnung der N-Acetyl-β-Glucosaminidase hinwegtäuschen. Nach KOLDOVSKÝ (37) liegt das Maximum der N-Acetyl-β-Glucosaminidase bei 12 Tage alten Rattensäuglingen in der Ileummucosa an der Spitze der Villi und fällt bis zu den Krypten hin ab, während in der Jejunummucosa die Aktivität entlang der Zotten gleich bleibt.

α-Glucosidase:

Die höchste Aktivität der α-Glucosidase liegt, wenn auch kein signifikanter Unterschied zum Ileum feststellbar ist, in der Mucosa des Jejunums mit Signifikanzen aber zu allen anderen Darmabschnitten. Dem Ergebnis von ANTONOWICZ (4) über den signifikanten Abfall der Enzymaktivität der Mucosa entlang des Dünndarms muss noch der signifikante Anstieg dieser in der Oesophagus- bis Duodenummucosa hinzugefügt werden. Im Gegensatz dazu ist die spezifische Aktivität der α-Glucosidase beim Erwachsenen in der Magenmucosa etwa die gleiche wie im Duodenum und Jejunum (6).

ß-Glucosidase:

Die Aktivität der Mucosa des Vorderdarms unterscheidet sich signifikant von der des Mittel- und Enddarms, nicht aber die des Mitteldarms gegenüber dem Enddarm, so dass das Ergebnis von ANTONOWICZ (4), vom Duodenum bis zum proximalen Ileum sei die Aktivität gleich hoch und falle dann bis zum distalen Ileum ab, bestätigt wird. Bei den eigenen Ergebnissen liegt aber der Aktivitätsgipfel im Jejunum, das sich tendenziös erhöht vom Duodenum und Ileum unterscheidet. Diese Diskrepanz kann auf die verschiedenen Beobachtungszeiträume zurückgeführt werden: Während der Entwicklung fällt die ß-Glucosidase in der Jejunummucosa leicht ab, wohingegen sie in der Ileummucosa (Abb. 6c) zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche ansteigt. Die Ergebnisse von ANTONOWICZ beziehen sich aber nur auf den Zeitraum von der 17. bis 24. Schwangerschaftswoche.

α-Galactosidase:

Über die Verteilung und Entwicklung der α-Galactosidase im menschlichen Fetendarm liegen bislang keine Unterlagen in der Literatur vor. Sie verhält sich in ihrer Verteilung wie die α-Glucosidase mit einem Gipfel der Aktivität im Jejunum und Ileum wie auch im Mitteldarm.

ß-Galactosidase:

Das Maximum an Aktivität im jejunoilealen Übergang nach ANTONOWICZ (4) stimmt mit den eigenen Ergebnisse überein. Ebenso decken sich das Profil des Erwachsenendarms mit denen des Feten. BERENSON (7) fand signifikant niedrigere

Werte des Oesophagus ($p<0,01$) und des Magens ($p<0,02$) gegenüber denen des Dünndarms und konnte keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen. Minimale Aktivität fanden ASP (6) und DOELL (17) im Coecum, höhere jedoch im übrigen Colon.

Saure Phosphatase:

Die Saure Phosphatase, die ein Markerenzym für Lysosomen darstellt (63), zeigt die Hauptaktivität im Jejunum und Ileum, wie es auch von ANTONOWICZ (4) beschrieben wurde. Doch lassen sich bei den eigenen Ergebnissen keine Signifikanzen finden.

Alkalische Phosphatase:

Die Alkalische Phosphatase ist das Leitenzym für die Mikrovilli (2,4), die beim Erwachsenen hauptsächlich im Dünndarm vorkommen (72). ASP (6), der die Verteilung der Alkalischen Phosphatase im Erwachsenendarm untersuchte, fand ein ziemlich flaches Verteilungsprofil mit einer Tendenz zu höheren Aktivitäten im proximalen Jejunum und einen Abfall in Richtung des distalen Ileums. Die eigenen Ergebnisse mit dem Maximum im Mitteldarm und Jejunum entsprechen also dem Erwachsenendarm. DAHLQVIST (15) konnte dies bei einem Feten der 23. Schwangerschaftswoche bestätigen und im Magen, den eigenen Ergebnissen ebenfalls entsprechend, Aktivität nachweisen, die aber weit unter den Jejunumwerten lag. Die Oesophagusmucosa-Aktivität unterliegt aber signifikant allen anderen Darmabschnitten, wie auch das Rectum wenig Aktivität aufweist. Da während des mittleren Drittels des fetalen Lebens das Colon Mikrovilli trägt (42) und somit Alkali-

sche Phosphatase beinhaltet, nimmt dieses ein hohes Aktivitätsniveau im Verteilungsprofil ein. Das Verteilungsmuster der eigenen Ergebnisse scheint nur für den Menschen zu gelten. Denn bei erwachsenen Ratten liegt das Aktivitätsmaximum der Alkalischen Phosphatase im Duodenum (32,49), während das Schwein dieses ebenfalls im Jejunum zeigt (32). Es ist auch noch bemerkenswert, dass die Gesamtaktivität der Alkalischen Phosphatase im Dünndarm bei Neugeborenen am grössten ist, wohingegen beim Feten diese nur ein Zwanzigstel beträgt, beim Erwachsenen auf ein Drittel abfällt und sich aus verschiedenen Isoenzymen zusammensetzt. Deren Verteilungsmuster unterscheiden sich im Feten-, Neugeborenen- und Erwachsenendünndarm (28): In der Elektrophorese wandert die Alkalische Phosphatase des Erwachsenen zur Kathode, die des Meconiums zur Anode, während die des Neugeborenen sich in zwei Bande teilt, von denen die eine zur Anode und die andere zur Kathode wandert (28).

5.3.3. Entwicklung der Muscularis und ihrer Enzymaktivitäten

Die gesamte Tunica muscularis ist zu dem untersuchten Zeitpunk, also ab der 12. Schwangerschaftswoche, ausgebildet. Sie entstammt, wie auch die Muscularis mucosae, die zur Mucosa gerechnet wird, dem Mesoderm = II. Keimblatt (38). Der Oesophagus ist ab jener Zeit nach SMITH und TAYLOR (67) zu peristaltischen Bewegungen fähig. Longitudinale und zirkuläre Muskulatur können ab der 12. Schwangerschaftswoche im Magen leicht erkannt werden (12). Der Pylorus erweist sich als die dickste Muskelschicht (12). Im Vergleich zum Erwachsenen aber ist die Muskelschicht auch noch zur Zeit der Geburt reduziert (16). Im Dünndarm ist zu dieser Zeit ebenfalls

der bindegewebige Komplex entwickelt (26), wenngleich die zirkulären Schichten betonter sind als die longitudinalen (34). Da ab der 11. bis 12. Schwangerschaftswoche Taenien zusammen mit der Bildung von Haustrien zu beobachten sind, kann im Dickdarm die Entwicklung der Muscularis als gesichert angesehen werden (55). Die Aktivitäten der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase liegen in der Muscularis generell niedriger als in der Mucosa. Doch scheinen sie dem Verteilungsmuster der Mucosa in den entsprechenden Darmabschnitten zu folgen. Eine Erklärung dieses Phänomens kann bei dem augenblicklichen Stand der Forschung nicht gegeben werden, obgleich HSU im Colon erwachsener Ratten (32) in der tieferen Muskulatur des Darmes lysosomale Enzyme nachweisen konnte.

5.3.4. Entwicklung der Serosa und Adventitia

Die Serosa wie die Adventitia entstammen dem Mesoderm. Die Somiten, Blöcke aus mesodermalem Gewebe, entwickeln sich in ein paraaxilläres Mesoderm und die Seitenplatte, welche sich in eine parietale und viscerale Mesodermschicht teilt. Aus dem visceralen Mesoderm bildet sich die viscerale Serosa, die den Darm umgibt (33). Der Proteingehalt, die sauren lysosomalen Enzyme und die Alkalische Phosphatase sind in der Adventitia des Oesophagus, Duodenums und Rectums annähernd gleich gross. Dies kann aus ihrer Funktion als Stützgewebe erklärt werden. Die resorptive Fähigkeit (72) der Serosa ist nicht nur abzuleiten aus dem Nachweis von Enzymaktivitäten überhaupt, die etwa gleich gross sind wie die der Muscularis, sondern auch aus den hohen Werten der Ileumserosa bei der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase, α-Galactosidase, α-Glucosidase und Sauren Phosphatase und der

Jejunumserosa bei der ß-Galactosidase und ß-Glucosidase. Der höhere Proteingehalt der Adventitia ist aus seiner Zusammensetzung als embryonales Bindegewebe, bestehend aus einem gräulichen Zellnetz und Maschenräumen, ausgefüllt mit eiweisshaltiger Flüssigkeit, erklärbar (72). Aufgrund der Ergebnisse ist anzunehmen, dass auch schon im fetalen Darm zwischen der Adventitia und der Serosa in ihrem Enzymmuster und absoluten Aktivitätswerten ein Unterschied besteht, wie es HSU (31) für den erwachsenen Rattendarm zeigen konnte. Gerade die hohen Enzymaktivitäten der Serosa im Dünndarm können auch Ausdruck für die Zottenbildung sein (23). GARBARSCH (23) fand im fetalen, menschlichen, mesenchymalen Gewebe Makrophagen (ab einer Scheitelmesslänge von 23 mm), die subepithelial im Bereich der Zottenbildungspunkte liegen. Ferner stellte er fest, dass das im prävillösen Stadium aus niedrigen prismatischen Zellen bestehende Mesothelium bei der Zottenbildung ein abflachendes Erscheinungsbild annimmt (23). Die verschiedenen Absolutwerte der Enzymaktivitäten der Serosa in den einzelnen Darmabschnitten als Ausdruck für die kontrollierende Funktion des Mesenchyms im Wachstum der Mucosazellen zu sehen, kann anhand der eigenen Ergebnisse diskutiert werden (46).

5.4. Entwicklung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase in der Mucosa

Proteingehalt:

Die Regressionsgeraden des Proteingehaltes in Abhängigkeit der Schwangerschaftswochen des Vorder-, Mittel- und Enddarmes zeigen widersprüchliche Angaben. Da aber die Variationsbreite des Proteingehaltes schon innerhalb eines Menschen sehr gross ist (66), kann das Ergebnis auch

im Hinblick auf die geringe Anzahl von Werten noch nicht gegen eine Zunahme des Proteingehaltes während der Schwangerschaft sprechen. Es ist auch der Beobachtungszeitraum - 12. bis 1[illegible]. Schwangerschaftswoche - statistisch gesehen zu gering. Oder aber es nehmen der Proteingehalt und das absolute Darmgewicht im gleichen Verhältnis zu. Für den Zeitraum von der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche aber muss eine positive Entwicklung des Proteingehaltes nach den erhaltenen Werten als gesichert angenommen werden. Nach RAYHAUDHURI (59) ist die Änderung des Proteingehaltes ähnlich der Änderung des Körper- und Organgewichtes während der Entwicklung. Er konnte dies an der Leber, Niere und dem Gehirn der Ratte zeigen. ANTONOWICZ (4) dagegen stellte keine signfikante Entwicklung des Proteingehaltes zwischen der 10., 16. und 24. Schwangerschaftswoche in der Mucosa des mittleren Jejunums des menschlichen Feten fest.

N-Acetyl-ß-Glucosaminidase:

Nach ANTONOWICZ (4) zeigt die N-Acetyl-ß-Glucosaminidase einen Aktivitätsanstieg zwischen der 10. und 24. Schwangerschaftswoche. Die eigenen Ergebnisse sind diesem ähnlich, wenn auch nur eine positive Zunahme bis zur 22. Schwangerschaftswoche festgestellt wurde. Ab der 22. Schwangerschaftswoche aber fällt die Aktivität bis zur Geburt im Jejunum, Ileum und Colon, oder sie bleibt auf einem Niveau wie in der Mucosa des Magens und des Duodenums. KOLDOVSKÝ (37), der das Verhalten der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase am Rattendarm studiert hat, konnte ferner einen weiteren Abfall der Aktivität im Jejunum in der postnatalen Entwicklung feststellen, während er im Ileum einen Anstieg bis zum 14. Tag post partum verzeichnete. Inwieweit das unterschiedliche Verhalten der ein-

zelnen Darmabschnitte auf den Wechsel der Isoenzyme A und B zurückzuführen ist, muss dahingestellt bleiben, wie dies auch bei verschiedenen Erkrankungen (Tay-Sachs-disease, Sandhoff's disease) möglich ist (9,68). Da das Ileum keine steigende Aktivität zeigt, kann man diskutieren, dass die Lymphozyten der Peyer'schen Plaques - ab der 20. Schwangerschaftswoche im Ileum nachweisbar (14) und gerade das Ileum auszeichnend (72) - keine Aktivitätszunahme zwischen der 21. und 37. Schwangerschaftswoche erfahren, wie dies im peripheren fetalen Blutbild der Fall ist (43).

α-Glucosidase:

Während ANTONOWICZ zwischen der 10. und 16. Schwangerschaftswoche im mittleren Jejunum keinen Anstieg der α-Glucosidase aufweisen konnte, ergibt sich bei den eigenen Untersuchungen eine signifikante Entwicklung zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche im Mitteldarm, der zu einem grossen Anteil das Jejunum beinhaltet. Ebenso entwickelt sich die α-Glucosidase zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche signifikant in der Mucosa des Magens ($2p<0,05$), des Duodenums ($2p<0,05$), des Jejunums ($2p<0,01$) und des Ileums ($2p<0,01$). Die steilere Entwicklungskurve im Jejunum und Ileum mag ein Hinweis sein für die spezifische Verdauungstätigkeit in diesen Darmabschnitten. Denn in der 13. Schwangerschaftswoche (3), nach MOXEY (50) schon in der 9. Schwangerschaftswoche, können im Dünndarm lysosomale Strukturen gesehen werden, so dass die gleichbleibende Aktivität im Enddarm aus demselben Grund verständlich ist.

ß-Glucosidase:

Betrachtet man den Schwangerschaftsbereich der 10. und 24. Woche, so fällt die Aktivität der Mucosa bei ANTONOWICZ (4) mit einer Wahrscheinlichkeit von $p<0,02$ im Jejunum. Das eigene Ergebnis zeigt eine ebenfalls fallende Regressionsgerade: lässt man aber den hohen Wert der 14. Schwangerschaftswoche im Jejunum ausser acht, erhält man eine Regressionsgerade mit positiver Steigung und signifikantem Koeffizienten von $2p<0,05$. Daraus ergibt sich, dass die Aktivität der Jejunummucosa zwischen der 10. und 24. Schwangerschaftswoche signifikant fällt, danach aber wieder bis zur 36. Schwangerschaftswoche ansteigt. Die ß-Glucosidaseaktivität im Ileum hingegen steigt über die beschriebene Zeit an. Dies kann in der unterschiedlichen Differenzierung von Ileum und Jejunum begründet sein. Denn ab der 13. Schwangerschaftswoche vermehren sich in zunehmendem Masse die Vakuolen der supranukläreń Zone der Ileummucosa, die eine unspezifische Esterase (34) zeigen. Die signifikante Aktivitätszunahme der ß-Glucosidase jenseits der 27. Schwangerschaftswoche in der Mucosa korreliert mit der drei- bis vierfachen Erhöhung der Pepseinsekretion in der 28. bis 40. Schwangerschaftswoche (26). Signifikant steigt ebenfalls die Aktivität der ß-Glucosidase im Duodenum ab der 27. Schwangerschaftswoche, zu einer Zeit, in der die tryptische Aktivität beachtlich ansteigt (26).

α-Galactosidase

Die α-Galactosidaseaktivität der Mitteldarmmucosa steigt signifikant ($2p<0,01$) zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche an wie auch die α-Glucosidase ($2p<0,05$). Zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche

bzw. 27. Schwangerschaftswoche zeigt die α-Galactosidase steigende Aktivitäten mit einer signifikanten Entwicklung in der Magenmucosa von $2p<0,05$. Im Gegensatz zur α-Glucosidase ergeben sich auch steigende Regressionsgeraden für die Aktivität in der Mucosa des Rectums und des Enddarms, die bei der α-Glucosidase abfallen. Vergleichswerte in der Literatur liegen nicht vor!

ß-Galactosidase:

DOELL (17) konnte bei der Ratte die ß-Galactosidase schon am 18. Schwangerschaftstag im Dünndarm nachweisen, was mit der Periode der Differenzierung und Reifung der intestinalen Epithelzellen zusammenfällt. Die Aktivität wächst dann bei der Ratte langsam zu einem Maximum am Ende der Schwangerschaft an (17). Diese Zelldifferenzierung und Reifung scheint sich beim menschlichen Fetendarm auf die 12. bis 18. Schwangerschaftswoche zu erstrecken, um dann nach der Entdifferenzierung in den einzelnen Darmabschnitten wieder abzufallen.

Saure Phosphatase:

Entgegen den Ergebnissen von ANTONOWICZ (4), die einen signifikanten Anstieg ($p<0,01$) in der 10. bis 24. Schwangerschaftswoche feststellt, sinkt bei den eigenen Ergebnissen die Saure Phosphatase in allen Darmabschnitten ab. Signifikante Unterschiede konnten aber nicht errechnet werden.

Alkalische Phosphatase:

Die Alkalische Phosphatase ist das Markerenzym für den Bürstensaum (24). Die Entwicklung des Bürstensaums und das Anwachsen der Alkalischen Phosphatase sind synchron und anscheinend unzertrennliche Ergebnisse (49). Ab der 8. Schwangerschaftswoche können primitive Zotten im Duodenum und ab der 11./12. Schwangerschaftswoche gut ausgebildete Zotten im gesamten Dünndarm nachgewiesen werden (50). Dieser Zeitpunkt deckt sich mit dem frühesten Nachweis der Alkalischen Phosphatase in der 11. Schwangerschaftswoche (15). Die Alkalische Phosphatase wächst signifikant bis zur 24. Schwangerschaftswoche nach DAHLQVIST (15) in der Dünndarmmucosa. Eine signifikante Entwicklung konnte auch bei den eigenen Ergebnissen festgestellt werden (Duodenum $2p<0,05$, Jejunum $2p<0,05$ und Ileum $2p<0,01$), die mit der histologischen Entwicklung konform gehen. Die positive Entwicklung der Alkalischen Phosphatase im Colon und Rectum zwischen der 17. und 36. bzw. 27. Schwangerschaftswoche lässt sich ebenso aus der Histologie verstehen. Denn während des mittleren Drittels des fetalen Lebens zeichnen sich nach LEV (42) Zotten in der Colonmucosa ab, die Alkalische Phosphatase in ihrer Oberfläche enthalten. Es wurde vermutet, dass ihre Ähnlichkeit zum fetalen Dünndarm einen absorptiven Mechanismus für das Colon in utero andeuten würde (42). Dass die Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Dickdarm nicht im Meconium vorhanden ist, wie DAHLQVIST (15) annahm, konnte durch die Präparation der Mucosa gezeigt werden. Das Meconium wurde vor der Enzymbestimmung abgekratzt und die Mucosa sorgfältig in eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

6. Anhang I: Proteingehalt und Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5a

(Proteingehalt: mg / g Frischgewicht
Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Protein bzw.Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
Protein	Mucosa+ Musc.	Vorderdarm	3	31,54	13,49	9,13 - 55,74
		Mitteldarm	5	67,55	51,40	13,56 - 273,12
		Enddarm	5	44,89	22,28	9,33 - 130,25
	Musc.	Vorderdarm	2	14,16	2,40	11,76 - 16,56
		Mitteldarm	2	13,68	2,16	11,52 - 15,84
		Enddarm	2	25,96	17,70	8,26 - 43,65
N-Acetyl-ß-Glucosaminidase	Mucosa	Vorderdarm	6	13,95	3,39	3,06 - 24,33
		Mitteldarm	9	37,02	8,63	5,83 - 76,45
		Enddarm	9	30,32	12,23	8,12 - 114,76
	Musc.	Vorderdarm	2	4,98	1,66	3,32 - 6,65
		Mitteldarm	2	14,29	5,91	8,38 - 20,20
		Enddarm	2	10,12	0,01	10,11 - 10,13
α-Glucosidase	Mucosa	Vorderdarm	6	0,82	0,14	0,20 - 1,19
		Mitteldarm	9	1,19	0,20	0,16 - 1,94
		Enddarm	8	0,96	0,19	0,32 - 1,78
	Musc.	Vorderdarm	2	0,22	0,14	0,08 - 0,36
		Mitteldarm	2	0,38	0,15	0,23 - 0,53
		Enddarm	2	0,19	0,06	0,12 - 0,25
ß-Glucosidase	Mucosa	Vorderdarm	6	0,04	0,02	0,01 - 0,14
		Mitteldarm	9	0,25	0,06	0,02 - 0,49
		Enddarm	8	0,20	0,06	0,04 - 0,48
	Musc.	Vorderdarm	2	0,0034	0,0001	0,0032- 0,0035
		Mitteldarm	2	0,06	0,05	0,005 - 0,11
		Enddarm	2	0,02	0,01	0,01 - 0,03

n Anzahl der Beobachtungen
$\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
r Spannweite

6. Anhang I: Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5a
(Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
α-Galactosidase	Mucosa	Vorderdarm	6	2,38	0,51	1,40 - 4,74
		Mitteldarm	9	9,02	2,08	1,05 - 15,25
		Enddarm	8	7,23	1,87	1,67 - 17,40
	Muscularis	Vorderdarm	2	0,22	0,04	0,18 - 0,26
		Mitteldarm	2	2,38	2,21	0,17 - 4,59
		Enddarm	2	0,58	0,14	0,44 - 0,72
ß-Galactosidase	Mucosa	Vorderdarm	6	2,25	0,47	1,04 - 3,59
		Mitteldarm	9	2,69	0,70	0,11 - 7,16
		Enddarm	8	2,42	1,18	0,39 - 10,58
	Muscularis	Vorderdarm	2	0,43	0,07	0,36 - 0,50
		Mitteldarm	2	0,74	0,60	0,14 - 1,34
		Enddarm	2	0,48	0,05	0,43 - 0,53
Saure Phosphatase	Mucosa	Vorderdarm	6	8,56	1,41	3,60 - 12,52
		Mitteldarm	10	14,86	4,91	3,69 - 57,64
		Enddarm	9	11,35	2,20	4,58 - 26,75
	Muscularis	Vorderdarm	2	1,21	0,43	0,78 - 1,64
		Mitteldarm	2	3,10	1,95	1,15 - 5,05
		Enddarm	2	2,13	0,35	1,78 - 2,48
Alkalische Phosphatase	Mucosa	Vorderdarm	6	3,13	1,35	0,53 - 9,69
		Mitteldarm	9	12,85	6,85	0,72 - 66,44
		Enddarm	8	8,50	1,68	0,98 - 15,31
	Muscularis	Vorderdarm	2	2,20	0,085	2,12 - 2,29
		Mitteldarm	2	6,01	1,28	4,73 - 7,29
		Enddarm	2	3,40	0,35	3,05 - 3,75

n Anzahl der Beobachtungen
$\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
r Spannweite

6. Anhang I: Proteingehalt und Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5b

(Proteingehalt: mg / g Frischgewicht
Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Protein bzw.Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
Protein	Mucosa	Ösophagus	3	53,92	20,75	30,25 - 95,28
		Magen	13	42,55	8,05	11,26 - 123,69
		Duodenum	13	71,16	13,87	11,89 - 182,26
		Jejunum	13	47,47	5,57	6,14 - 74,12
		Ileum	13	70,63	9,21	23,84 - 129,82
		Colon	13	46,05	6,76	9,53 - 91,40
		Rectum	9	73,76	14,55	14,90 - 161,86
	Muscularis	Ösophagus	3	34,69	4,74	25,45 - 41,16
		Magen	3	28,38	14,01	14,15 - 56,40
		Duodenum	4	31,96	6,75	14,83 - 46,42
		Jejunum	3	42,07	9,43	25,20 - 57,82
		Ileum	5	67,47	24,00	22,18 - 157,99
		Colon	3	43,63	14,04	18,89 - 67,51
		Rectum	3	16,18	0,42	15,52 - 16,95
N-Acetyl-ß-Glucosaminidase	Mucosa	Ösophagus	3	37,99	3,67	32,92 - 45,13
		Magen	13	38,03	6,14	3,34 - 85,07
		Duodenum	13	38,52	4,87	9,24 - 71,26
		Jejunum	13	81,00	13,42	19,78 - 173,18
		Ileum	13	84,77	16,90	11,97 - 238,70
		Colon	13	43,83	5,11	19,96 - 82,64
		Rectum	9	44,28	5,36	15,54 - 69,14
	Muscularis	Ösophagus	3	21,46	6,97	8,03 - 31,42
		Magen	3	41,32	1,49	38,90 - 44,04
		Duodenum	4	41,64	10,38	11,33 - 57,70
		Jejunum	3	63,65	4,91	54,76 - 71,70
		Ileum	5	42,68	7,00	24,60 - 66,76
		Colon	3	38,94	9,62	23,02 - 56,27
		Rectum	3	31,63	3,69	27,49 - 38,99

n Anzahl der Beobachtungen
$\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
r Spannweite

6. Anhang I: Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5b
(Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
α-Glucosidase	Mucosa	Ösophagus	3	0,24	0,05	0,17 - 0,34
		Magen	13	0,80	0,18	0,23 - 2,52
		Duodenum	13	0,84	0,16	0,18 - 2,14
		Jejunum	13	1,56	0,34	0,24 - 4,91
		Ileum	13	1,07	0,25	0,17 - 2,93
		Colon	13	0,82	0,11	0,15 - 1,61
		Rectum	9	0,79	0,20	0,15 - 1,76
	Muscularis	Ösophagus	3	0,19	0,06	0,10 - 0,32
		Magen	3	0,37	0,06	0,26 - 0,47
		Duodenum	4	0,34	0,10	0,17 - 0,58
		Jejunum	3	0,44	0,20	0,22 - 0,85
		Ileum	5	0,48	0,18	0,08 - 0,94
		Colon	3	0,75	0,46	0,26 - 1,66
		Rectum	3	0,30	0,13	0,14 - 0,56
ß-Glucosidase	Mucosa	Ösophagus	3	0,04	0,02	0,02 - 0,07
		Magen	12	0,05	0,03	0,004 - 0,42
		Duodenum	12	0,19	0,07	0,02 - 0,87
		Jejunum	12	0,44	0,10	0,09 - 1,33
		Ileum	12	0,15	0,04	0,02 - 0,43
		Colon	12	0,15	0,09	0,005 - 1,10
		Rectum	8	0,06	0,01	0,007 - 0,10
	Muscularis	Ösophagus	3	0,03	0,01	0,01 - 0,05
		Magen	2	0,01	0,0001	0,01 - 0,011
		Duodenum	3	0,18	0,04	0,10 - 0,25
		Jejunum	2	0,31	0,005	0,31 - 0,32
		Ileum	4	0,21	0,08	0,03 - 0,40
		Colon	2	0,06	0,005	0,05 - 0,06
		Rectum	2	0,03	0,002	0,02 - 0,03

n Anzahl der Beobachtungen
$\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
r Spannweite

6. Anhang I: Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5b
(Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein

Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
α-Galactosidase	Mucosa	Ösophagus	3	1,13	0,04	1,06 - 1,20
		Magen	13	1,42	0,28	0,67 - 4,55
		Duodenum	13	3,08	0,49	0,62 - 6,21
		Jejunum	13	8,50	2,14	1,14 - 24,57
		Ileum	13	10,69	2,75	0,34 - 27,75
		Colon	13	2,99	0,39	0,70 - 6,33
		Rectum	9	1,96	0,49	0,42 - 4,96
	Muscularis	Ösophagus	3	0,71	0,14	0,43 - 0,89
		Magen	3	0,82	0,17	0,50 - 1,08
		Duodenum	4	2,39	0,90	0,51 - 4,60
		Jejunum	3	2,88	1,23	0,58 - 4,77
		Ileum	5	3,30	1,56	0,20 - 8,98
		Colon	3	1,31	0,66	0,26 - 2,53
		Rectum	3	0,76	0,46	0,10 - 1,65
ß-Galactosidase	Mucosa	Ösophagus	3	2,03	0,38	1,40 - 2,73
		Magen	13	2,32	0,47	0,30 - 5,60
		Duodenum	13	2,64	0,54	0,38 - 8,55
		Jejunum	13	6,15	1,80	1,76 - 26,85
		Ileum	13	3,71	0,78	0,40 - 9,56
		Colon	13	2,87	0,66	1,11 - 8,59
		Rectum	9	2,82	0,16	2,39 - 3,58
	Muscularis	Ösophagus	3	1,44	0,27	1,02 - 1,94
		Magen	3	2,00	0,99	0,99 - 3,98
		Duodenum	4	2,44	1,11	0,25 - 5,18
		Jejunum	3	4,68	2,84	0,99 - 10,26
		Ileum	5	3,51	2,03	0,68 - 11,58
		Colon	3	1,95	0,86	0,31 - 3,21
		Rectum	3	1,62	0,36	1,18 - 2,33

n Anzahl der Beobachtungen
$\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
r Spannweite

6. Anhang I: Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5b

(Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
Saure Phosphatase	Mucosa	Ösophagus	3	8,34	3,09	2,21 - 12,13
		Magen	13	19,00	4,27	1,69 - 49,96
		Duodenum	13	23,23	5,25	4,03 - 54,87
		Jejunum	13	26,37	7,31	5,08 - 101,92
		Ileum	12	29,50	5,74	5,01 - 61,92
		Colon	13	22,28	6,21	3,27 - 61,65
		Rectum	9	20,72	6,87	2,13 - 60,32
	Muscularis	Ösophagus	3	6,14	2,74	3,15 - 11,62
		Magen	3	6,07	1,03	4,81 - 8,12
		Duodenum	4	7,16	2,00	2,24 - 11,11
		Jejunum	3	9,93	3,39	5,24 - 16,52
		Ileum	5	18,28	5,53	2,53 - 32,65
		Colon	3	4,90	3,00	1,88 - 10,90
		Rectum	3	5,31	2,42	1,85 - 9,96
Alkalische Phosphatase	Mucosa	Ösophagus	3	1,89	0,77	0,55 - 3,23
		Magen	13	9,98	3,15	0,20 - 30,40
		Duodenum	13	16,89	4,26	4,49 - 57,30
		Jejunum	13	23,76	5,51	4,50 - 68,84
		Ileum	13	19,55	4,86	3,65 - 71,09
		Colon	13	16,69	3,27	2,27 - 34,63
		Rectum	9	11,83	3,54	1,84 - 36,44
	Muscularis	Ösophagus	3	1,59	0,67	0,26 - 2,38
		Magen	3	3,23	1,11	1,14 - 4,89
		Duodenum	4	7,03	1,45	2,73 - 8,82
		Jejunum	3	9,81	1,88	6,75 - 13,22
		Ileum	4	9,44	3,89	2,19 - 20,01
		Colon	3	10,44	4,96	2,44 - 19,53
		Rectum	3	5,55	3,11	2,24 - 11,76

n Anzahl der Beobachtungen
$\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
r Spannweite

6. Anhang I: Proteingehalt und Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5c

(Proteingehalt: mg / g Frischgewicht
Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Protein bzw. Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
Protein	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	23,20	10,58	12,62 - 33,78
		Mitteldarm	2	21,33	6,62	14,71 - 27,95
		Enddarm	2	11,83	1,81	10,02 - 13,63
	Serosa	Magen	3	18,54	5,69	7,39 - 22,12
		Jejunum	3	21,28	6,16	12,79 - 33,26
		Ileum	5	24,78	6,03	10,52 - 39,17
		Colon	3	24,45	14,28	5,36 - 52,39
	Adventitia	Ösophagus	3	33,63	10,67	17,20 - 53,63
		Duodenum	4	48,68	19,79	18,22 - 106,33
		Rectum	3	39,54	16,34	20,33 - 72,05
N-Acetyl-ß-Glucosaminidase	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	11,09	3,73	7,36 - 14,82
		Mitteldarm	2	16,71	1,20	15,50 - 17,91
		Enddarm	2	22,10	9,26	12,84 - 31,36
	Serosa	Magen	3	18,54	2,93	36,33 - 38,56
		Jejunum	3	46,31	3,60	41,36 - 53,32
		Ileum	5	23,80	5,81	6,02 - 35,11
		Colon	3	40,26	5,36	32,38 - 50,51
	Adventitia	Ösophagus	3	32,53	5,07	27,29 - 42,66
		Duodenum	4	35,52	6,53	16,19 - 44,43
		Rectum	3	31,13	4,46	25,49 - 39,93
α-Glucosidase	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	0,37	0,21	0,16 - 0,58
		Mitteldarm	2	0,58	0,05	0,53 - 0,63
		Enddarm	2	0,94	0,72	0,22 - 1,66
	Serosa	Magen	3	0,37	0,18	0,23 - 0,72
		Jejunum	3	0,35	0,04	0,27 - 0,40
		Ileum	5	0,43	0,12	0,11 - 0,75
		Colon	3	0,31	0,11	0,19 - 0,54
	Adventitia	Ösophagus	3	0,20	0,07	0,13 - 0,33
		Duodenum	4	0,29	0,03	0,24 - 0,38
		Rectum	3	0,17	0,06	0,06 - 0,28
ß-Glucosidase	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	0,015	0,005	0,02 - 0,03
		Mitteldarm	2	0,11	0,05	0,06 - 0,16
		Enddarm	2	0,05	0,002	0,048 - 0,052
	Serosa	Magen	2	0,01	0,001	0,01 - 0,014
		Jejunum	2	0,26	0,02	0,25 - 0,28
		Ileum	4	0,11	0,05	0,006 - 0,24
		Colon	2	0,06	0,002	0,06 - 0,07
	Adventitia	Ösophagus	3	0,05	0,03	0,02 - 0,10
		Duodenum	3	0,07	0,02	0,05 - 0,11
		Rectum	2	0,03	0,008	0,02 - 0,04

n Anzahl der Beobachtungen $\bar{x}$ Mittelwert
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes r Spannweite

6. Anhang I: Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmgeweben zur Abbildung 5c

(Enzymaktivität: nmoles / min / mg Protein)

Enzym	Gewebe	Darmabschnitt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	r
α-Galactosidase	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	1,23	0,62	0,61 - 1,85
		Mitteldarm	2	2,08	0,46	1,62 - 2,54
		Enddarm	2	1,66	1,09	0,57 - 2,75
	Serosa	Magen	3	1,38	0,56	0,61 - 2,48
		Jejunum	3	1,98	0,42	1,20 - 2,66
		Ileum	5	2,13	1,17	0,10 - 6,66
		Colon	3	1,61	0,22	1,35 - 2,04
	Adventitia	Ösophagus	3	0,65	0,09	0,55 - 0,82
		Duodenum	4	1,25	0,38	0,60 - 2,31
		Rectum	3	0,74	0,26	0,27 - 1,16
ß-Galactosidase	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	1,10	0,70	0,40 - 1,80
		Mitteldarm	2	1,22	0,64	0,58 - 1,86
		Enddarm	2	0,44	0,09	0,35 - 0,53
	Serosa	Magen	3	2,54	0,92	0,76 - 3,84
		Jejunum	3	3,11	0,77	2,28 - 4,65
		Ileum	5	1,80	0,80	0,79 - 4,97
		Colon	3	2,81	0,74	1,45 - 3,97
	Adventitia	Ösophagus	3	1,58	0,69	0,62 - 2,93
		Duodenum	4	1,47	0,55	0,52 - 2,92
		Rectum	3	2,09	0,52	1,15 - 2,95
Saure Phosphatase	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	5,17	1,95	3,22 - 7,12
		Mitteldarm	2	7,04	1,74	5,30 - 8,78
		Enddarm	2	9,38	1,70	7,69 - 11,08
	Serosa	Magen	3	3,01	1,65	1,12 - 6,30
		Jejunum	3	6,22	1,50	3,22 - 7,84
		Ileum	5	10,45	3,06	3,33 - 20,79
		Colon	3	3,78	0,55	2,92 - 4,81
	Adventitia	Ösophagus	3	2,17	0,91	1,23 - 4,00
		Duodenum	4	3,27	0,98	1,01 - 5,79
		Rectum	3	2,28	0,82	0,85 - 3,69
Alkalische Phospha-	Serosa+ Adventitia	Vorderdarm	2	4,96	0,31	4,65 - 5,27
		Mitteldarm	2	4,02	0,44	3,58 - 4,46
		Enddarm	2	3,78	0,79	2,99 - 4,57
	Serosa	Magen	3	6,82	4,49	1,61 - 15,77
		Jejunum	3	6,81	3,38	3,00 - 13,54
		Ileum	5	4,56	0,71	3,14 - 6,42
		Colon	3	11,87	1,47	10,27 - 14,82
	Adventitia	Ösophagus	3	1,62	0,67	0,90 - 2,95
		Duodenum	4	4,18	0,69	2,27 - 5,37
		Rectum	3	6,26	3,37	1,35 - 12,72

n Anzahl der Beobachtungen
$s_{\bar{x}}$ Standardabweichung des Mittelwertes
$\bar{x}$ Mittelwert
r Spannweite

6. Anhang IIa: Signifikanzen bei der Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Mucosa

Protein bzw. Enzym	Darmabschnitte mit Signifikanzen		
Protein	M - D 0,10 C - I 0,05	M - I 0,05 C - R 0,10	J - I 0,05 M - R 0,02
N-Acetyl-ß-Glucosaminidase	V_D - M_D 0,05 M - J 0,01 D - I 0,01 C - I 0,05	O - J 0,01 M - I 0,025 C - J 0,025 R - I 0,05	O - I 0,02 D - J 0,01 R - J 0,025
α-Glucosidase	O - M 0,01 O - I 0,01 D - J 0,10	O - D 0,005 O - C 0,05 C - J 0,10	O - J 0,005 M - J 0,10 R - J 0,10
ß-Glucosidase	V_D - M_D 0,01 O - I 0,02 D - J 0,10 C - J 0,02	V_D - E_D 0,01 M - J 0,005 R - D 0,10 R - J 0,005	O - J 0,005 M - I 0,10 I - J 0,10 R - I 0,05
α-Galactosidase	V_D - M_D 0,02 O - J 0,005 M - D 0,01 M - C 0,005 D - I 0,02 C - I 0,02	V_D - E_D 0,05 O - I 0,005 M - J 0,001 M - R 0,10 C - J 0,05 R - I 0,01	O - D 0,005 O - C 0,001 M - I 0,01 D - J 0,05 R - J 0,02
ß-Galactosidase	O - J 0,05 D - J 0,005	O - R 0,05 D - R 0,05	M - J 0,01 R - J 0,10
Alkalische Phosphatase	O - M 0,025 O - I 0,005 M - J 0,05	O - D 0,005 O - C 0,001 R - J 0,10	O - J 0,005 O - R 0,05

Der Darmabschnitt mit dem niedrigeren Wert steht an erster Stelle. Die Signifikanzen sind auf Zweiseitigkeit (2p) ausgerichtet.

V_D = Vorderdarm, M_D = Mitteldarm, E_D = Enddarm,
O = Ösophagus, M = Magen, D = Duodenum, J = Jejunum,
I = Ileum, C = Colon, R = Rectum

6. Anhang IIb: Signifikanzen bei der Verteilung des Proteingehaltes und der Enzymaktivitäten in der Muscularis, Serosa und Adventitia

Gewebe	Protein bzw. Enzym	Darmabschnitte mit Signifikanzen		
Muscularis	Protein	R - O 0,10	R - I 0,10	
	N-Acetyl-ß-Glucosaminidase	O - M 0,05 R - M 0,10 R - J 0,01	O - J 0,01 I - J 0,10	M - J 0,02 C - J 0,10
	ß-Glucosidase	O - D 0,025 M - J 0,001 D - J 0,10 R - J 0,001	O - J 0,001 M - C 0,02 R - D 0,10 R - C 0,05	M - D 0,02 M - R 0,02 C - J 0,001
	Alkalische Phosphatase	V_D - M_D 0,10 O_D - J^D 0,02	V_D - M_D 0,10 M^D - J^D 0,05	O - D 0,05
Serosa	N-A.-ß-Glucosaminidase	I - M 0,10	I - J 0,05	
	ß-Glucosidase	V_D - M_D 0,001 C^D - J^D 0,01	M - J 0,005	M - C 0,005
	Alkalische Phosphatase	I - C 0,005		
Serosa und Adventitia	N-A.-ß-Glucosaminidase	J - O 0,10	J - R 0,10	
	α-Glucosidase	R - J 0,10		
	ß-Glucosidase	O - J 0,01 R - J 0,01	M - D 0,10 R - C 0,10	D - J 0,005
	α-Galactosidase	O - J 0,05 R - J 0,10	O - C 0,02 R - C 0,10	D - J 0,10
	ß-Galactosidase	D - J 0,10		
	Saure Phosphatase	O - J 0,10 R - J 0,10	O - I 0,10	D - I 0,10
	Alkalische Phosphatase	O - I 0,05	O - C 0,005	D - C 0,01
Adventitia	Alkalische Phosphatase	O - D 0,05		

Erläuterungen siehe Anhang IIa

7. Zusammenfassung

Anhand von 23 Feten von der 12. bis 36. Schwangerschaftswoche wurde die Verteilung und die Entwicklung des Proteingehaltes, der sauren lysosomalen Enzyme - N-Acetyl-ß-Glucosaminidase (E.C. 3.2.1.30), α-Glucosidase (E.C. 3.2.1.20), ß-Glucosidase (E.C. 3.3.1.21), α-Galactosidase (E.C. 3.2.1.22), ß-Galactosidase (E.C. 3.2.1.23) und Saure Phosphatase (E.C. 3.1.3.2) - und der Alkalischen Phosphatase (E.C. 3.1.3.1) in der Mucosa des fetalen Darmes festgestellt:

Die höchste Enzymaktivität der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase liegt in der Mucosa des Mitteldarms zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche. Die niedrigste Aktivität zeigt der Vorderdarm. Der Enddarm befindet sich mit seinem Aktivitätsniveau dazwischen. Der Proteingehalt - bezogen auf den Komplex Mucosa + Muscularis bietet das gleiche Verhalten.

Während der Proteingehalt zwischen der 14. und 36. Schwangerschaftswoche in den einzelnen Darmabschnitten im Oesophagus bis zum Rectum stark schwankt, haben die sauren lysosomalen Enzyme und die Alkalische Phosphatase ein ähnliches pyramidenförmiges Verteilungsmuster der Enzymaktivitäten mit der höchsten Aktivität im Jejunum und Ileum. Bei der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase, α-Galactosidase und Sauren Phosphatase befindet sich die höchste Aktivität in der Mucosa des Ileums, bei der α-Glucosidase, ß-Glucosidase, ß-Galactosidase und Alkalischen Phosphatase in der Mucosa des Jejunums. Die Oesophagusmucosa weist bei allen Enzymen die niedrigste Aktivität auf, gefolgt von der nächst höheren Aktivität der Magenmucosa. Die Enzymaktivität der Magenmucosa hat bei der ß-Glucosidase ähnliche Werte wie die der Rectummucosa. Eben-

falls sich entsprechende Enzymaktivitäten zeigen die Duodenal- und Colonmucosa bei der α-Glucosidase, α- und ß-Galactosidase, der Sauren und Alkalischen Phosphatase. Bei der N-Acetyl-ß-Glucosidase liegt das Aktivitätsniveau der Colon- und Rectummucosa über dem der Oesophagus-, Magen- und Duodenalmucosa. Die Aktivität der α-Galactosidase, der Sauren und Alkalischen Phosphatase in der Rectummucosa liegt zwischen der der Magen- und Duodenalmucosa.

Zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche nehmen die Aktivitäten der Enzyme N-Acetyl-ß-Glucosaminidase, α- und ß-Galactosidase in der Mucosa des Vorder-, Mittel- und Enddarmes zu, während bei der α-Glucosidase die Aktivität im Vorder- und Mitteldarm ansteigt, im Enddarm aber abfällt. Geringen Anstieg zeigen die Aktivitäten der Mitteldarmmucosa zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche bei der ß-Glucosidase und Sauren Phosphatase, geringen Abfall in der Vorderdarmmucosa und stärkeren Abfall in der Enddarmmucosa. Die Alkalische Phosphatase hat in der Vorderdarmmucosa einen geringfügigen Aktivitätsabfall.

Hinsichtlich der Aktivitätsentwicklung in der Mucosa gilt für den Magen bis zum Colon ein Beobachtungszeitraum von der 14. bis 36., für das Rectum die 14. bis 27. Schwangerschaftswoche. Der Proteingehalt und die Aktivität der α-Galactosidase wachsen in allen Darmabschnitten (Magen bis Colon bzw. Rectum) zwischen der 14. und 36. bzw. 27. Schwangerschaftswoche an. Die Aktivität der Sauren Phosphatase fällt in diesem Zeitraum in allen Darmabschnitten ab. Die α-Glucosidase und die Alkalische Phosphatase zeigen von der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche eine Aktivitätszunahme in der Mucosa

des Magens bis zum Colon, die Rectummucosa eine Aktivitätsabnahme. Bei der β-Glucosidase hat die Magen-, Duodenum- und Ileummucosa eine positive Aktivitätsentwicklung, die Jejunum-, Colon- und Rectummucosa eine negative. Die β-Galactosidaseaktivität fällt in den Darmabschnitten Magen bis Colon zwischen der 14. bis 36. Schwangerschaftswoche und steigt in der Rectummucosa zwischen der 14. und 26. Schwangerschaftswoche.

Bei je einem Feten der 12., 13., 17., 21, 23., 24. und 27. Schwangerschaftswoche wurden der Proteingehalt und die Enzymaktivitäten in der Muscularis und Serosa bzw. Adventitia bestimmt: Dabei zeigte sich, dass die Aktivität der sauren lysosomalen Enzyme und der Alkalischen Phosphatase einen Anteil von 11 bis 43% an der Gesamtaktivität des Komplexes Mucosa + Muscularis hat und das Verhältnis der Muscularis- zur Mucosaaktivität während der Fetalzeit konstant bleibt.

Der Proteingehalt und die Enzymaktivitäten in den einzelnen Darmabschnitten sind in der Muscularis grundsätzlich niedriger als in der Mucosa, von einer Ausnahme abgesehen: Bei der N-Acetyl-β-Glucosaminidase liegt die Aktivität der Muscularis geringfügig über der der Magenmucosa. Bis auf den Proteingehalt folgen die Enzymaktivitäten der Muscularis sowohl im Vorder-, Mittel- und Enddarm wie auch vom Oesophagus bis zum Rectum einem ähnlichen pyramidenförmigen Verteilungsmuster wie die der Mucosa mit den Aktivitätsmaxima im Jejunum bei der N-Acetyl-β-Glucosaminidase, β-Glucosidase und β-Galactosidase und im Ileum bei der α-Galactosidase und Sauren Phosphatase. Für die α-Glucosidase und Alkalische Phosphatase liegt das Aktivitätsmaximum in der Colonmuscularis. Der Proteingehalt und die Enzymaktivitäten zeigen in der Serosa bzw.

Adventitia der einzelnen Darmabschnitte keine Regelhaftigkeit wie in der Mucosa oder Muscularis: Für den Vorder-, Mittel- und Enddarm ergeben sich die Angaben der Aktivitäten aus der Gesamtheit des Komplexes Serosa + Adventitia. Nur die Enzymaktivitäten der ß-Glucosidase und α-Galactosidase folgen im Vorder-, Mittel und Enddarm dem Bild der Muscularis und Mucosa.

Die hohe Aktivität der Ileumserosa korreliert bei der α-Galactosidase und Sauren Phosphatase mit dem Aktivitätsmaximum in der Ileummucosa, die der Jejunumserosa bei der ß-Glucosidase und ß-Galactosidase mit dem in der Jejunummucosa. Während die N-Acetyl-ß-Glucosaminidase ihr Aktivitätsmaximum für die Mucosa im Ileum, die α-Glucosidase und die Alkalische Phosphatase im Jejunum haben, finden sich die Aktivitätsmaxima für die Serosa bei der N-Acetyl-ß-Glucosaminidase im Jejunum, bei der α-Glucosidase im Ileum und bei der Alkalischen Phosphatase im Colon.

8. Literaturverzeichnis

1. Ahn,C.I., Kim,Y.J.:
   Activity and volume of gastric contents in the first week of live.
   J.Korean Med.Assoc. 6: 948-950, 1963

2. Alvarez,A., Sas,J.:
   ß-Galactosidase changes in the developing intestinal tract of the rat.
   Nature 190: 826-827, 1961

3. Andersen,H., Bierring,F., Matthiessen,M., Egeberg,J., Bro-Rasmussen,F.:
   On the nature of the meconium corpuscles in human foetal intestinal epithelium.
   2.A cytochemical study.
   Acta Pathol. Microbiol. Scand. 61: 377-393, 1964

4. Antonowicz,I., Chang,S.K., Grand,R.J.:
   Development and distribution of lysosomal enzymes and disaccharidases in human fetal intestine.
   Gastroenterology 67: 51-58, 1974

5. Arey,L.B.:
   Developmental Anatomy.
   Philadelphia, WB Saunders, 1974

6. Asp,N.G., Gudmand-Höyer,E., Andersen,B., Berg,N.O., Dahlqvist,A.:
   Distribution of disaccharidases, alkaline phosphatase, and some intracellular enzymes along the human small intestine.
   Scand. J. Gastroenterol. 10: 647-651, 1975

7. Berenson,M.M., Herbst,J.J., Freston,J.W.:
   Esophageal columnar epithelial ß-galactosidase and ß-glucuronidase.
   Gastroenterology 68: 1417-1420, 1975

8. Berry,J.M.:
On the development of the villi of the human intestine.
Anat. Anz. 17: 242-249, 1900

9. Beutler,E., Villacorte,D., Kuhl,W., Quinto,E., Srivastava,S.:
Nonencymatic conversion of human hexosaminidase A.
J. Lab. Clin. Med. 86: 195-203, 1975

10. Beutler,E., Kuhl,W.:
Subunit structure of human hexosaminidase verified: interconvertibility of hexosaminidase isoenzyme.
Nature 258: 262-264, 1975

11. Bierring,F., Andersen,H., Egeberg,J., Bro-Rasmussen, F., Matthiessen,M.:
On the nature of the meconium corpuscles in human foetal intestinal epithelium.
1.Electron microscopic studies.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 61: 365-376, 1964

12. Bremner,C.G.:
Studies on the pyloric muscle. 1. The embryology of the pyloric muscle.
S. Afr. J. Surg. 6: 79-85, 1968

13. Cohen,S.:
Developmental characteristics of lower esophageal sphincter function: A possible mechanism for infantile chalasia.
Gastroenterology 67: 252-258, 1974

14. Cornes,J.S.:
Number, size, and distribution of Peyer's patches in the human small intestine.
Gut 6: 225-233, 1965

15. Dahlqvist,A., Lindberg,T.:
Development of the intestinal disaccharidase and alkaline phosphatase activity in the human foetus.
Clin. Sci. 30: 517-528, 1966

16. Deren,J.S.:
Development of structure and function in the fetal and newborn stomach.
Am. J. Clin. Nutr. 24: 144-159, 1971

17. Doell,R.G., Kretchmer,N.:
Studies of small intestine during development.
I. Distribution and activity of ß-galactosidase.
Biochim. Biophys. Acta 62: 353-362, 1962

18. Doell,R.G., Kretchmer,N.:
II. The intracellular location of intestinal ß-galactosidase.
Biochim. Biophys. Acta 67: 516-519, 1963

19. Dongen van, J.M., Kooyman,J., Visser, N.J., Holt,S.J., Galjaard,H.:
The effect of increased crypt cell proliferation on the activity and subcellular localization of esterases and alkaline phosphatase in the rat small intestine.
Histochem. J. 9: 61-75, 1977

20. Ebers,D.W., Smith,D.I., Gibbs,G.E.:
Gastric activity on the first day of life.
Pediatrics 18: 800-802, 1956

21. Eggermon,E.:
Enzymatic activities in meconium from human fetuses and newborns.
Biol. Neonate 10: 266-280, 1966

22. Farquhar,M.G., Palade,G.E.:
Segregation of ferritin in glomerular protein absorption droplets.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1: 297, 1966

23. Garbarsch,Ch.:
Histochemical studies on the early development of the human small intestine.
Acta Anat. 72: 357-375, 1969

24. Gomori,G.:
Histochemical studies of the gastrointestinal mucosa.
J. Nat. Cancer Inst. 13: 1039-1060, 1953

25. Geigy,J.R.:
Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen.
Basel, 1960

26. Grand,R.G., Watkins,J.B., Torti,F.M.:
Development of the human gastrointestinal tract:
A review.
Gatroenterology 70: 790-810, 1976

27. Heringovà,A., Koldovský,O., Jirsová,V., Uher,J., Novack,R., Friedrich,M., Schenk,G.:
Proteolytic and peptidase activities of the small intestine of human fetuses.
Gastroenterology 51: 1023-1027, 1966

28. Hernández-Jodra,M., Gancedo,C.:
Isoenzymes of alkaline phosphatase in human meconium and small intestine during development.
Enzyme 12: 682-687, 1971

29. Hers,H.G.:
Inborn lysosomal diseases.
Gastroenterology 48: 625-633, 1965

30. Ho,H.W., O'Brien,J.S.:
Differential effect of chloride ions on ß-galactosidase isoenzymes: A method for separate assay.
Clin. Chim. Acta 32: 443-450, 1971

31. Hsu,L., Tappel,A.L.:
Lysosomal enzymes of rat intestinal mucosa.
J. Cell. Biol. 23: 233- 240, 1964

32. Hsu,L., Tappel, A.L.:
Lysosomal enzymes and mucopolysaccharides in the gastrointestinal tract of the rat and pig.
Biochim. Biophys. Acta 101: 83-89, 1965

33. Hugon,J.S., Borgers,M.:
Fine structural localization of three lysosomal enzymes and nonspecific alkaline phosphatase in the villus of the human duodenum.
Gastroenterology 55: 608-618, 1968

34. Jirásek,J.E., Uher, J., Koldovský,O.:
A histochemical analysis of the development of the small intestine of human fetuses.
Acta Histochem. 22: 33-39, 1965

35. Jirsová,V., Koldovský,O., Heringová,A., Hošková,J., Jirásek,J., Uher,J.:
The development of the function of the small intestine of the human fetus.
Biol. Neonate 9: 44-49, 1965

36. Keene,M.F.L., Hewer,E.E.:
Digestive enzymes of the human fetus.
Lancet 1: 767-769, 1929

37. Koldovský,O., Herbst, J.:
N-acetyl-ß-glucosaminidase in the small intestine and its changes during postnatal development of the rat.
Biol. Neonate 17: 1-9, 1971

38. Langman,J.:
Medizinische Embryologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

39. Leaback, D.H., Walker,P.G.:
The fluorimetric assay of N-acetyl-ß-glucosaminidase.
Biochem. J. 78: 151- 156, 1961

40. Leonhardt,H.:
Histologie und Zytologie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

41. Lev,R., Siegel, H.J., Bartman,J.:
Histochemical studies of developing human fetal small intestine.
Histochemie 23: 103-119, 1972

42. Lev,R., Orlic,D.:
Histochemical an radioautographic studies of normal human fetal colon.
Histochemistry 39: 301-311, 1974

43. Lisiewicz,J., Brymiak,C., Sroczyńska,K.:
N-acetyl-ß-glucosaminidase of lymphocytes in the premature infant with special reference to the fetal development of the lysosomal apparatus.
Acta Paediatr. Scand. 65: 167-170, 1976

44. Lorenz-Meyer,H., Riecken,E.O.:
Enzymologie der Dünndarmschleimhaut.
Med. Klin. 71: 7-17, 1976

45. Lowry,O.H., Rosebrough,N.J., Farr,A.L., Randall,R.J.:
Protein measurement with folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193: 265-275, 1951

46. Mathan,M., Hermos,J.A., Trier,J.S.:
Structural features of the epithelio-mesenchymal interface of rat duodenal mucosa during development.
J. Cell. Biol. 52: 577-588, 1972

47. Miki,K., Suzuki,H., Iino,S., Oda,T., Hirono,K., Sugiura,M.:
Human fetal intestinal alkaline phosphatase.
Clin. Chim. Acta 79: 21-30, 1977

48. Mitchell,J.D., Mitchell,J., Peters,T.J.:
Enzyme changes in human small bowel mucosa during culture in vitro.
Gut 15: 805-811, 1974

49. Moog,F.:
Developmental adaptations of alkaline phosphatases in the small intestine.
Fed. Proc. 21: 51-56, 1962

50. Moxey,P.C., Trier,J.S.:
Structural features of the mucosa of human small intestine.
Gastroenterology 68: A - 145/1002, 1975

51. Nordström,C., Dahlqvist,A.:
Quantitive distribution of some enzymes along the villi and crypts of human small intestine.
Scand. J. Gastroenterol. 8: 407-416, 1973

52. Novikoff,A.B.:
Lysosomes and related particles.
In: The cell Vol.II, p. 423
J. Bracket & Mirshy ed.
Acta Press, New York 1961

53. Ono,K., Yokota,R.:
Localisation of alkaline phosphatase activity of the small intestinal microvilli in various vertebrates from mammalia to fish.
Acta Histochem. 52: 23-34, 1975

54. Ono,K.:
Alkaline phosphatase activity of the large intestine principal cells in postnatal developing rats.
Acta Histochem. 57: 312-319, 1976

55. Pace,J.L.:
Age of appearance of haustria in human colon.
J. Anat. 109: 75-80, 1971

56. Peters,T.J., Müller,M., de Duve,C.:
Lysosomes of the arterial wall: I. Isolation and subcellular fractionation of cells from normal rabbit aorta.
J. Exp. Med. 136: 1117-1139, 1972

57. Peters,T.J., Heath,J.R., Wansbrough-Jones,M.H., Doe,W.F.:
Enzyme activities and properties of lysosomes and brush borders in jejunal biopsies from control subjects and patients with coeliac disease.
Clin. Sci. Mol. Med. 48: 259-267, 1975

58. Portier,M., Dallaire,L., Melancon,S.B.:
Occurence and properties of fetal intestinal glycosidases (disaccharidases) in human amniotic fluid.
Biol. Neonate 27: 141-152, 1975

59. Raychaudhuri,C., Desai,J.D.:
Regulation of lysosomal enzymes. IV. Changes in enzyme activities of liver, kidney and brain during development.
Int. J. Biochem. 3: 309-314, 1972

60. Robinson,D.:
The fluorimetric determination of ß-glucosidase: its occurence in the tissues of animals, including insects.
Biochem. J. 63: 39-44, 1956

61. Sachs,L.:
Angewandte Statistik
Springer-Verlag, Berlin 1974

62. Saifer,A., Amorosa,J., Gerle,G.:
Urinary hexosaminidase analysis for the identification of Tay-Sachs genotypes.
Clin. Chim. Acta 67: 315-319, 1976

63. Sawant,P.L., Shibko,S., Kumta,U.S., Tappel,A.L.:
Isolation of rat-liver lysosomes and their general properties.
Biochim. Biophys. Acta 85: 82-92, 1964

64. Schmidt,J.E.:
Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals.
Arch. Mikr. Anat. Entwicklungsgesch. 66: 12-40, 1905

65. Schwartz,M., Weber,J.:
Gastric intinsic factor in the human foetus.
Scand. J. Gastroenterol Suppl. 9: 57-59,1971

66. Scott,B.B., Fairman,M.J., Toothill,C., Losowsky,M.S.:
The expression of enzyme activity of biopsy tissue from the small intestine.
Digestion 15: 182-187, 1977

67. Smith,R.B., Taylor,I.M.:
Observations on the intrinsic innervation of the human foetal oesophagus between the 10-mm and 140-mm crown-rump length stages.
Acta Anat. 81: 127-138, 1972

68. Srivastava,S.K., Beutler,E.:
Studies on human ß-D-N-acetyl-hexosaminidases.
III. Biochemical genetics of Tay-Sachs and Sandhoff's diseases.
J. Biol. Chem. 249: 2054-2057, 1974

69. Tandt den,W.R., Vio,P.M., Eggermon,E.:
Intestinal biopsy in lysosomal storage disease.
Lancet 9: 1149, 1974

70. Trier,J.S., Rubin,C.E.:
Electron microscopy of the small intestine: A review.
Gastroenterology 49: 574-603, 1965

71. Várkonyi,T., Gergely,G., Varró,V.:
The ultrstructure of the small intestinal mucosa in the developing human fetus.
Scand. J. Gastroenterol. 9: 495-500, 1974

72. Wallraff,J.:
Leitfaden der Histologie des Menschen.
Urban und Schwarzenberg-Verlag, München 1972

9. Lebenslauf

Name: Schneider Johann Anton
Geburtsdatum: 25.11.50
Geburtsort: Eichstätt (Bayern)
Eltern: Johann und Maria Schneider - geb. Welser
Geschwister: keine
Familienstand: verheiratet seit 23.6.78 mit
Elisabeth Schneider - geb. Buchholz
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung
Volksschule: 1957 bis 1961 in Ingolstadt
Gymnasium: 1961 bis 1970, Christoph-Scheiner-Gymnasium
in Ingolstadt, 1970 Abitur

Studien
Wintersemester 70/71: Pädagogische Hochschule Eichstätt
Sommersemester 71 bis Wintersemester 73/74 Biologie und
Chemie an der Lud.Max.-Universität München

Medizinstudium
Beginn: Wintersemester 71/72 an der Lud.Max.-Universität München
Naturwissenschaftliche Vorprüfung: 12.10.72
Ärztliche Vorprüfung: 26.4.74
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 15.4.75
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 19.4.77
Praktisches Jahr: 1.4.77 bis 31.3.78
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 9.5.78

Approbation als Arzt: 23.5.78

Ärztliche Tätigkeit:
seit 1.7.78 Verwalter der Dienststelle eines wissenschaftlichen Assistenten an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München, Prof. Dr. F. Holle